FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 258

Action de quelques corps puriques et de quelques alcaloïdes sur la cellule D'ELODEA CANADENSIS

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Maurice ISKANDER
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse ; M. C. LAPP, Professeur, Doyen délégué, Président
Mme S. LALLEMAND, Agrégée } Juges
M. HAGENE, Chef de travaux }

IMPRIMERIE GÉNÉRALE
J. DE BUSSAC
2, Cours Sablon,
Clermont-Ferrand
—
1940

FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 258

Action de quelques corps puriques et de quelques alcaloïdes sur la cellule D'ELODEA CANADENSIS

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Maurice ISKANDER
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse ; M. C. LAPP, Professeur, Doyen délégué, Président
Mme S. LALLEMAND, Agrégée } Juges
M. HAGENE, Chef de travaux }

IMPRIMERIE GÉNÉRALE
J. DE BUSSAC
2, Cours Sablon,
Clermont-Ferrand

1940

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✪, C. ✠
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✪.
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ✠, ✠, ✪.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✪, ✠.

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✪, C. ✠	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ✪, ✠	Botanique
	VOLMAR, I. ✪	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ✠, I. ✪, ✠	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✪	Chimie analytique.
	CORDIER, ✪	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✪, ✠	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✪, ✠.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie
	LAPP	Physique
	EISEMANN	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✠, I. ✪	Chimie pharmaceutique.
	Me LALLEMAND, ✪	Chimie et Physique.
	MEYER, ✪	Bactériologie et Parasitologie
	JÆGER	Histoire naturelle.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. LAPP

DOYEN DÉLÉGUÉ DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DE MON JURY :

MADAME LALLEMAND

AGRÉGÉE

CHEF DE TRAVAUX

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

CHARGÉ DE COURS DE CRYPTOGAMIE

Hommage de profonde gratitude.

MONSIEUR HAGENE

CHEF DE TRAVAUX DE BOTANIQUE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

Mes sentiments de profonde gratitude pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans le choix et les directives de ce travail.

A MON PERE ET A MA MERE

Trop faible témoignage de ma profonde reconnaissance et ma vive affection filiale qui dépasse toutes mes paroles.

Ce modeste travail que nous avons accompli ne couvre pas le lourd sacrifice qu'ils ont fait pour nous jusqu'ici. Et c'est pourquoi nous n'estimons pas encore notre tâche terminée ; elle n'est qu'une longue période de travail que nous souhaitons mener à bien.

A MES FRERES ET A MES SŒURS

En témoignage de vive affection.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le détail de nos recherches, qu'il nous soit permis d'adresser l'expression de toute notre reconnaissance à notre Maitre, M. Hagene qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire pour l'élaboration de notre thèse, et qui a su diriger notre travail avec sa bienveillance et sa sollicitude coutumières. Qu'il soit assuré que nous conserverons avec gratitude le souvenir de son enseignement autorisé et que nous n'oublierons jamais la cordiale sympathie dont il nous a entouré.

Nous tenons à rendre un hommage particulier à notre Maitre M. le Professeur Charles Lapp, doyen délégué de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, pour les précieux enseignements qu'il nous a transmis et pour l'honneur qu'il nous a fait en consentant à présider le jury de notre thèse.

Nos remerciements de chaude reconnaissance s'adressent également à Mme Lallemand qui a bien voulu avec son amabilité habituelle faire partie du jury de notre thèse.

Notre reconnaissance et notre sympathie s'adressent aussi à tous les professeurs de la Faculté de Pharmacie pour l'enseignement qu'ils ont su nous donner. Qu'ils soient assurés que nous garderons d'eux un souvenir ineffaçable.

Enfin, notre sympathie va à nos amis et camarades français, Strasbourgeois et Clermontois, pour l'amitié qui nous a unis sur cette terre hospitalière qu'est la France.

INTRODUCTION

I. Les Poisons.

Suivant les définitions de HUGOUNENQ (1891), le poison est une substance chimiquement définie qui introduite dans l'organisme y provoque des désordres et peut entrainer la mort, et cela en vertu de sa constitution chimique et de celle du milieu intérieur.

Il faut citer ici les remarques de DOURIS (1935) : « Le poison n'est pas une entité. La notion de poison est corrélative des effets que le poison provoque dans un organisme vivant. Une substance nocive pour un organisme peut être un aliment pour une autre. C'est ainsi que la belladone, toxique pour l'homme, peut être mangée impunément par le lapin ».

Toute substance peut d'ailleurs être considérée comme poison, elle perd ou acquiert des propriétés vénéneuses suivant certaines circonstances en dehors de la nature propre de la substance. Ainsi l'eau distillée administrée à haute dose, par injection intraveineuse, se conduirait comme un poison hématique ou du moins hémolytique.

L'action toxique d'une substance dépend :

1° De la nature de la substance.

2° De l'organisme sur lequel elle réagit.

De plus lorsqu'on envisage une substance toxique on a l'habitude de considérer :

1° La dose thérapeutique maxima (quantité de médicament ne déterminant pas de phénomène toxique).

2° La dose toxique (dose pour laquelle apparaissent des symptômes d'intoxication).

3° La dose léthale (dose entrainant la mort).

Ces différentes doses sont difficiles à déterminer, car elles dépendent d'un grand nombre de facteurs.

Elles peuvent être exprimées par kilogramme d'animal ou pour la totalité de l'individu considéré.

La différence entre les poisons et les médicaments réside dans l'intensité d'action et dans la différence des résultats à obtenir. Le médicament est l'agent modificateur d'un état pathoolgique ; il n'est médicament, ainsi que le dit HUGOUNENQ, que dans la limite où il améliore ou est capable d'améliorer cet état sans danger pour la santé générale ; passée cette limite, il est poison.

II. La Narcose et les Narcotiques.

Le mot de narcose désigne des phénomènes très différents suivant qu'il concerne les animaux ou les végétaux.

En pharmacologie, le mot narcotique est appliqué aux drogues provoquant ce mystérieux phénomène qu'est le sommeil. C'est ainsi que HUGOUNENQ et FLORENCE (1928) écrivent sur ce sujet :

« Peu de phénomènes biologiques sont aussi mystérieux que le sommeil. Malgré tous les travaux qu'a suscité ce problème, nous ne savons à peu près rien sur cet état physiologique particulier auquel n'échappe vraisemblablement aucun être vivant.

Raphaël DUBOIS qui dans une belle étude du sommeil de la marmotte et des animaux hibernants en général, a fait une série de constatations du plus grand intérêt, conclut à une origine toxique : Le sommeil serait dû à une modification humorale produite par une véritable décharge des éléments toxiques accumulés pendant l'activité cellulaire à l'état de veille. Il est certain que l'insomnie, ou l'absence artificielle ou pathologique du sommeil, provoque des phénomènes d'intoxication, se traduisant par des céphalées, des réactions nauséeuses, quelquefois même par un syndrome d'excitation pouvant provoquer un état convulsif ».

Ainsi ces auteurs restreignent le sens du mot narcotique

à des drogues provoquant le sommeil et ceci élimine donc de l'étude des narcotiques, tous les végétaux et beaucoup d'êtres inférieurs qui contrairement à ce que l'on a pu lire ne présentent aucun phénomène comparable au sommeil des animaux supérieurs.

Il nous faut donc généraliser, et suivant CZAPEK (1921) le mot narcose désignera ici les effets toxiques qui affectent plus fortement les phénomènes de mouvement que les autres fonctions vitales.

Les lois qui commandent les propriétés narcotiques des agents chimiques, ont fait l'objet de travaux extrêmement nombreux dont les conclusions, si elles éclairent la question, ne nous fournissent pas encore d'explication totale.

Il est bien établi, par la théorie physique de la narcose que :

1° Tous les corps solubles dans les graisses et corps analogues (lipoïdes) peuvent, lorsqu'ils ont pu pénétrer dans la cellule, provoquer la narcose.

2° L'action de ces composés est prédominante sur les cellules dont la constitution chimique est particulièrement riche en corps lipoïdiques ; c'est le cas de la cellule nerveuse.

3° Enfin cette action est commandée non seulement par la solubilité dans les graisses, mais encore influencée par la solubilité dans les autres éléments cellulaires et en particulier dans l'eau. Il faudra donc tenir compte d'un coefficient de partage.

III. Expérimentation physiologique sur les toxiques

De tous les procédés d'expérimentation physiologique (essais sur les organes de la grenouille, empoisonnement expérimental du cobaye, de la souris) un seul, préconisé par KOHN-ABREST (1934) nous intéresse ici : c'est l'utilisation d'un très petit poisson comme le vairon, l'épinoche, placé dans la solution (de titre connu) à étudier.

Dans ces conditions l'absorption se produit d'une façon complexe à la fois par la voie intestinale, et par la voie cutanée.

C'est donc d'une façon analogue qu'a procédé OVERTON (1901) dans ses recherches sur la narcose, en utilisant les têtards de grenouilles.

Ce procédé nous intéresse particulièrement, car il permet d'expérimenter suivant la même méthode sur les animaux et sur les végétaux.

Pour ces derniers, on a également procédé par absorption soit en arrosant les plantes, cultivées dans la terre ou dans le sable, avec la solution à étudier, soit en plongeant dans celle-ci la base des rameaux coupés.

On peut citer déjà les travaux de MACAIRE PRINCEPS en 1828, qui essaye l'effet de différentes subsances et en particulier celui des extraits de certaines plantes toxiques, *Datura*, *Hyoscyamus* et *Mamordica Elatherium.*

Mais un groupe de plantes, celles qui présentent des mouvements et qui paraissent ainsi se rapprocher davantage des animaux, a retenu plus particulièrement l'attention des chercheurs.

IV. Végétaux dont certaines parties présentent des mouvements.

Les végétaux sont assez fréquemment capables de mouvements : mouvements locomoteurs et mouvements de courbure.

Parmi ces derniers, les uns sont dus uniquement à des phénomènes d'hygroscopicité, les autres sont des phénomènes vitaux.

Certains sont autonomes, c'est-à-dire, se produisent sans modification du milieu, comme les mouvements circulaires des stipules de *Desmodium gyrans.* D'autres ne se produisent que sous des influences externes à la plante, comme les tropismes (dans lesquels la direction de l'excitation détermine le sens de la courbure) ou les nasties (le sens du mouvement étant déterminé avant l'excitation). Dans cette dernière catégorie, on peut ranger les mouvements provoqués par le choc, tels que ceux de la sensitive : *Mimosa pudica.*

On sait que cette légumineuse, sous-arbrisseau tropical, présente des feuilles constituées par un long pétiole portant à son extrémité, 4 ou 6 rachis secondaires digités portant de nombreuses paires de folioles fines en disposition pennée ; à la base du pétiole et des rachis secondaires, comme à celles

des folioles, il existe des coussinets articulaires, de telle sorte que toutes les parties sont mobiles. Si on secoue la feuille, toutes les parties (à une température convenable (25°-30°) et pour une humidité suffisante) présentent des mouvements rapides. Les folioles s'appliquent l'une contre l'autre, vers le haut et en avant, les rachis secondaires se rapprochent vers l'avant et le pétiole s'abaisse fortement, puis assez rapidement, la plante reprend son aspect primitif.

Les phénomènes sont encore plus étonnants quand ce n'est pas la plante toute entière ou la feuille toute entière, mais seulement les folioles terminales d'un rachis secondaire qui sont excitées, ce qu'on peut faire en les touchant avec l'extrémité incandescente d'une allumette. On voit les folioles se relever successivement vers la base du rachis secondaire. De là, l'excitation se poursuit en direction acropète dans les autres rachis secondaires, vers les extrémités. Puis les rachis secondaires se rapprochent les uns des autres et enfin, d'un seul coup, le pétiole s'abaisse. Si l'excitation est suffisante, elle peut se transmettre par la tige aux feuilles voisines, jusqu'à 50 cm. de là. La vitesse de l'excitation serait de 10 cm à la seconde environ.

Un autre objet a été aussi souvent utilisé, l'étamine de *Berberis*. La fleur de *Berberis* comprend le plus souvent deux verticilles de sépales jaunes, 6 pétales très concaves, en deux verticilles, portant à la base deux nectaires, 6 étamines, en deux verticilles, à filet large et anthères à deux loges indrorses s'ouvrant par un clapet, un gynécée constitué par une seule carpelle à ovaire libre et stigmate large, deux ovules. Les étamines sont excitables ; un léger frôlement vers la base de la face interne du filet détermine un mouvement rapide qui porte l'antère au contact du stigmate.

Primitivement, on considérait que ce dispositif assurait l'autopollinisation ; il semble au contraire que les pièces du périanthe en raison de leur forme, protègent complètement les étamines non excitées contre la pluie. Les nectaires constituent deux corps épais, charnus, de couleur orangée, à la base des pétales, assez proches pour se toucher. Quand des insectes melliphages prélèvent le nectar, ils arrivent au contact de la base excitable du filet des étamines et provoquent ainsi vers l'intérieur une courbure brusque des étamines vers le pistil. Durant ce temps, la trompe ou la tête de l'insecte est frappée

de côté par l'anthène ouverte. Dans ces conditions, les insectes quittent la plupart du temps la fleur pour en visiter une autre et accomplissent ainsi une pollinisation croisée. Le bord visqueux du disque situé sur l'ovaire remplit les fonctions de stigmate.

V. Expérimentation sur les Végétaux.

MACAIRE PRINCEPS (1828) a essayé sur les étamines de *Berberis* et sur la sentitive, l'action de différents corps, et en particulier celle d'un extrait aqueux d'opium, sans d'ailleurs indiquer la concentration de celui-ci.

Au bout d'un temps variable, 1 à 6 heures, les feuilles paraissent normales, mais sont insensibles aux chocs.

Sur un rameau ayant séjourné 9 heures dans la même solution, les étamines de *Berberis* sont molles et non contractiles.

REVEIL (1865) a fait agir entre autres corps, divers alcaloïdes sur certains végétaux ; tantôt simplement en arrosant les plantes cultivées en pot avec une solution étendue, tantôt en arrosant les plantes cultivées dans le sable, tantôt enfin en cultivant des bulbes sur la solution ou en y plongeant l'extrémité des rameaux dans celle-ci.

L'auteur a recherché la présence de l'alcaloïde dans la plante en faisant agir le réactif à l'iodure de potassium et de mercure sur l'extrait. Il constate un précipité qui n'existe pas dans le témoin.

En raison du pouvoir fixateur du sol, les expériences effectuées sur les plantes cultivées dans la terre, en pot, ne semblent pas devoir être retenues, bien que l'auteur retrouve l'alcaloïde sous forme de précipité par le réactif.

Voici les quelques résultats :

Nicotine.

Sol : au 1/1000	Menthe dans l'eau : végét. lente, pas de fleurs.
— —	Crocus dans le sable : développement lent, mauvaise floraison.
— —	Orge dans le sable : pousse très lente. Orge toxique pour lapin.
— —	*Mimosa pudica* en pot : meurt lentement.

Codéine.

Sol. au 1/1000	*Mimosa pudica* *Mentha aquatica*	aucun effet visible.

Pour les autres alcaloïdes, l'auteur a employé les sels, ce qui ne permet plus une comparaison exacte. Cependant, il faut noter que sur les rameaux de *Mimosa pudica* plongés dans la solution de chlorhydrate de morphine à 1/1000, les feuilles conservent leur sensibilité, et qu'il en est de même pour les étamines de *Berberis* dans les mêmes conditions. Même résultat pour la solution à 1/1000 de sulfate de narcotine :

A la même concentration, le sulfate de quinine parait arrêter rapidement la végétation.

Même résultat avec le sulfate de cinchonine.

Le sulfate de strychnine donne des résultats variables : les plantes aquatiques (menthe) cultivées dans la solution à 1/1000 s'y développent et y fleurissent.

Le sulfate de brucine, donne des résultats également variables.

PREMIERE PARTIE

ETUDES TOXICOLOGIQUES AU NIVEAU CELLULAIRE

I. LE MOUVEMENT CYTOPLASMIQUE INTERNE.

En général, les études toxicologiques ont été faites sur des organismes pluricellulaires, et nous savons peu de choses sur l'action immédiate des toxiques sur la cellule.

En particulier, l'étude de l'action de ces corps sur les bactéries est uniquement la recherche des propriétés antiseptiques ; en raison de leur mobilité, les protozoaires sont d'une observation difficile. Ce sont les cellules végétales qui permettent le plus commodément une étude directe de toxicologie cellulaire.

Tous les végétaux ne sont pas également favorables ; il faut pouvoir examiner les cellules au microscope sans les blesser et de plus pour une étude complète de leur réaction, il faut utiliser celles qui présentent un mouvement cytoplasmique interne. On peut observer des mouvements dans toutes les cellules vivantes à l'intérieur du cytoplasme, mais on ne les observe distinctement que dans des objets bien déterminés ; également pour ceux-ci un mouvement bien net ne se manifeste qu'après la lésion nécessaire pour la préparation (STRUGGER, 1935).

On peut décrire comme premier stade et dans beaucoup

de cellules comme mouvement normal du cytoplasme, les mouvements de glissement ; il se forme de fins courants cytoplasmiques qui changent constamment leur direction. En dehors de ce mouvement de glissement qui existe, dans les conditions normales, dans presque toutes les cellules, on peut d'abord établir une classification physiologique des courants cytoplasmiques :

1° Le mouvement cytoplasmique primaire. C'est un mouvement qu'on peut observer avant toute manipulation dans les cellules à l'état normal.

Exemple : Characées, poils radicaux, poils de la plupart des plantes.

2° Le mouvement cytoplasmique secondaire n'est déclanché que par certaines excitations.

Exemple : Cellules des feuilles d'*Elodea* et de *Vallisneria.*

On peut également donner une classification morphologique des types de mouvements.

1° Mouvements de glissement (dans les hyphes des champignons et dans la plupart des cellules normales).

2° Mouvements de circulation qui se produisent toujours dans les cellules qui possèdent de nombreux cordons de cytoplasme ; à l'intérieur de ces cordons, la direction du mouvement est différente et change aussi rythmiquement.

Ce type est présenté par les jeunes poils radicaux de *Trianea Bogotensis*, *Hydrocharis morsus-ranae*, les poils staminaux de *Tradescantia Virginica*, les poils urticants d'*Urtica* et la plupart des autres poils, même les poils vésiculeux de *Mesembryanthemum cristallinum.*

3° Le mouvement en fontaine jaillisante peut être observé comme passage du mouvement de circulation au mouvement de rotation dans les poils radicaux de *Trianea Bogotensis* ; un cordon de cytoplasme se dirige vers la pointe du poil et s'écoule de là comme couche pariétale.

4° Le mouvement de rotation se manifeste dans les cellules à couche pariétale régulière ; il y a toujours un courant de cytoplasme montant et un courant de cytoplasme descendant (Characées poils radicaux, cellules des feuilles d'*Elodea* et de *Vallisneria*).

Le plus fréquemment ce mouvement est un mouvement de ro-

tation, c'est-à-dire qu'il y a déplacement du cytoplasme suivant un courant assez régulier conservant la même direction pendant un certain temps au moins dans la couche pariétale.

Ces mouvements ne sont pas extrêmement rares ; on peut les observer facilement par exemple dans les cellules épidermiques internes des tuniques de bulbe de l'oignon où ils sont accompagnés de mouvements de circulation.

Les cellules allongées possèdent très régulièrement une couche cytoplasmique tapissant la paroi cellulaire et aussi quelques trabécules traversant la grande vacuole ; quelques temps après avoir été isolées, les cellules présentent une cyclose très rapide de tout leur cytoplasme, cyclose qu'il est facile d'observer grâce à la présence dans le cytoplasme de très nombreux microsomes.

Cependant ce n'est pas cet objet que nous avons utilisé, car en effet, d'une part l'action d'arracher l'épiderme laisse toujours quelques doutes sur l'intégrité des cellules, d'autre part l'examen dans l'eau entre la lame et la lamelle à lui seul place ces cellules dans un milieu complètement anormal.

Il est donc préférable de s'adresser à des organismes aquatiques et de préférence à ceux qui peuvent être observés directement ; c'est pourquoi nous avons utilisé pour ces recherches la feuille d'*Elodea canadensis*.

II. ELODEA CANADENSIS.

La description systématique suivante est empruntée à BAILLON. Genre d'hydrocharidacées, tribu des hydrillées dont les fleurs hermaphrodites polygames ou dioïques s'échappent au nombre de 3 à 7 d'une spathe axillaire, sessile, ovale ou linéaire, tubuleuse et présentant à son orifice deux lobes deltoïdes. La fleur mâle est sessile ou longuement pédicellée. Dans le premier cas, au moment de la fécondation, la fleur se détache de l'axe qui la porte et vient nager librement à la surface de l'eau. Cette fleur mâle est formée de trois sépales ovales, de 3 pétales légèrement circulaires ovales ou oblongs, de 3-9 étamines alternes avec les pétales, et entre elles, chacune a un filet très court ou 1–1 ½ fois plus long que l'anthère. Au centre de la fleur se trouve rarement trois stigmates rudimentaires. La fleur femelle a un périanthe développé et quelquefois un

androcée rudimentaire réduit aux filets staminaux. Le gynécée se compose d'un ovaire infère, oblong-linéaire, surmonté d'un style à trois stigmates linéaires, à sommet renflé, bilobé ou émarginé. Cet ovaire est uniloculaire avec trois placentas pariétaux sur lesquels s'insèrent 6-21 ovules orthotropes (et non anatropes) pourvus de deux enveloppes et ayant leur micropyle en haut. Ces ovules sont tantôt sessiles, tantôt supportées par un court funicule. La fleur hermaphrodite a la même organisation que la fleur femelle, si ce n'est qu'elle possède en plus trois, six étamines ou peut-être davantage. Le fruit est une capsule ou une baie oblongue, subtrigone, renfermant dans sa loge unique un petit nombre de graines oblongues, cylindriques qui contiennent sous leur tégument un embryon droit et dépourvu d'albumen. Ainsi défini, ce genre comprend les *Anacharis* Roch, *Udora* Nutt, *Apalanche* Planche.

Les *Elodea* sont des plantes aquatiques, submergées et vivaces. Leur tige présente au centre un faisceau de cellules conductrices et émet au niveau des noeuds, des racines adventives filiformes. Leur feuilles sont deltoïdes, ovales oblongues ou linéaires verticillées, sessiles ayant une nervure médiane formée de cellules conductrices et présentant sur leurs bords de petites dents droites et tournées en avant dans lesquelles il n'y a qu'un cellule proéminente au dessus du bord. Chaque feuille est accompagnée de deux petites stipules intrafoliaires non colorées, ovales ou suborbiculaires et très entières. Au niveau de son insertion chaque rameau présente deux feuilles basilaires latérales, deltoïdes et non amplexicaules. Les *Elodea* habitent les régions chaudes et tempérées des deux Amériques. On en connait une dizaine d'espèces, plus ou moins caractéristiques, car il règne encore beaucoup d'obscurité sur ce genre, et toutes les plantes qu'on lui attribue, n'ayant pas encore été complètement étudiées sous tous les rapports, beaucoup de questions très importantes au point de vue de l'organisation attendent encore une solution.

L'*Elodea canadensis* Rich, accidentellement transporté de l'Amérique boréale à la Grande-Bretagne et en Irlande s'est tellement multipliée dans les cours d'eau d'Europe qu'elle est devenu pendant un certain temps un obstacle à la navigation. Depuis, la concurrence et les influences écologiques l'ont réduite à la même importance que les Potamots, au moins dans les canaux et les cours d'eau français, où n'existe que la plante femelle.

III. OBSERVATION DU MOUVEMENT CYTOPLASMIQUE DANS LA FEUILLE D'ELODEA CANADENSIS.

La feuille d'*Elodea canadensis* constitue un objet permettant l'observation très facile des mouvements cytoplasmiques soit dans les cellules bordantes de la feuille, soit dans les cellules allongées qui recouvre la nervure médiane ; il s'agit ici d'un mouvement de rotation simple manifesté d'une façon bien visible par le déplacement des chloroplastes entrainés passivement comme des bouchons dans un ruisseau ; il existe également dans le cytoplasme des microsomes qui peuvent servir aussi à l'observation. On peut d'ailleurs constater, lors d'une reprise du mouvement, que la couche qui renferme les chlorophastes ne participe pas immédiatement au déplacement. Dans la feuille d'*Elodea canadensis*, il s'agit d'un mouvement cytoplasmique secondaire. En effet, ce mouvement n'apparait qu'un certain temps après l'arrachement de la feuille ; c'est la blessure de la base foliaire qui déclanche le phénomène ; celui-ci ne s'établit qu'un certain temps après cette rupture ; sa rapidité augmente graduellement jusqu'à un certain maximum.

IV. PROCÉDÉS EXPÉRIMENTAUX.

Ces conditions connues, il est facile d'établir une méthode expérimentale. Les feuilles sont séparées de la tige à l'aide d'une pince fine et abandonnées pendant une demi heure au moins dans l'eau de canalisation de façon à permettre aux mouvements d'atteindre un certain régime, puis les feuilles sont introduites dans la solution à expérimenter. On se trouve ainsi dans les conditions d'emploi des poissons pour l'expérimentation sur les alcaloïdes telles que nous les avons indiquées plus haut d'après KOHN ABREST. En effet, le volume de la solution est très grand par rapport à celui de l'objet en expérience.

Il y a lieu également de tenir compte de l'action d'autres facteurs sur les mouvements cytoplasmiques de l'*Elodea* et en particulier de l'action de la lumière.

Pratiquement le mode opératoire a été le suivant :

Un certain nombre de feuilles sont arrachées puis déposées

dans un verre de montre dans l'eau de canalisation ; celui-ci est abandonné en pleine lumière soit naturelle, soit artificielle et on s'assure après un certain temps que les cellules de la nervure médiane présentent bien le mouvement cytoplasmique ; puis les feuilles légèrement épongées sur du papier filtre sont introduites dans la solution à étudier, renfermée dans un autre verre de montre. Elles sont examinées au bout d'un temps déterminé dans une goutte d'eau de la canalisation entre lame et lamelle : deux cas peuvent se présenter :

Le mouvement existe ou n'existe pas dans la feuille.

Dans le premier cas l'expérience est considérée comme négative.

Dans le deuxième cas, la feuille est placée dans l'eau de la canalisation en pleine lumière, et on vérifie au bout de temps variables si le mouvement réapparait ou ne réapparait pas dans les cellules. S'il réapparait, on considère que le temps de séjour de la feuille dans la solution d'alcaloïde se trouve dans la zone des durées de contact narcotique ; s'il ne réapparait pas, on estime que le contact est au delà de la durée minimum de contact léthal.

V. TRAVAUX ANTÉRIEURS SE RAPPORTANT PLUS PARTICULIEREMENT AUX PRÉSENTES RECHERCHES.

OVERTON (1901) a donné quelques indications sur le mode d'action des alcaloïdes comparativement à celui des narcotiques indifférents.

Pour les narcotiques indifférents la concentration nécessaire pour provoquer la narcose dans différentes plantes ne s'écarte pas plus que de 20% d'une valeur moyenne.

Pour les alcaloïdes au contraire, la concentration varie beaucoup pour des plantes voisines. Par exemple : *Spirogyra orthospira* nécessite des concentrations beaucoup plus faibles que *Spirogyra communis*. Toutes les Spirogyres sont d'ailleurs beaucoup plus sensibles que la plupart des autres algues.

Pour la strychnine et beaucoup d'autre alcaloïdes, la concentration mortelle pour *Spirogyta orthospira* est de 50 fois plus faible que pour les poils absorbants d'*Hydrocharis Morsus Ranae*

et pour les cellules de beaucoup d'autres plantes vasculaires, bien que l'alcaloïde pénètre avec une égale facilité dans toutes.

Dans une série de travaux récents (REGNIER, GAVAUDAN et QUEVAUVILLIER (1939), REGNIER, DAVID, BAZIN, (1939), l'action du chlorhydrate et autres sels de cocaïne, sur divers végétaux et en particulier sur la feuille d'*Elodea canadensis* a été étudiée. Il y a de notables différences dans les conditions puisqu'ici nous avons utilisé la cocaïne, base libre, alors que les auteurs précédents en ont employé les sels.

Les auteurs précités ordonnent leurs résultats de la façon suivante :

1° Certaines concentrations sont insuffisantes pour qu'une action se manifeste.

2° D'autres permettent, en présence de la solution toxique elle même, un retour spontané à la vie (action spontanément réversible).

3° D'autres rendent nécessaire un lavage de la cellule pour que la vie réapparaisse (action réversible par lavage).

4° D'autres modifient la constitution cellulaire trop profondément pour que les phénomènes vivants réapparaissent même après lavage.

Ce sont les deux derniers types d'actions qui ont retenu notre attention.

DEUXIEME PARTIE

BASES ORGANIQUES AZOTÉES

I. CLASSIFICATION.

Ce sont des corps qui doivent leurs propriétés basiques à un groupe azoté.

Les bases organiques azotées forment quatre groupes :

1° Les amines.
2° Les dérivés d'hydrates d'NH^4 quaternaires.
3° Les alcaloïdes proprement dits.
4° Les bases puriques.

A ces groupes on peut rattacher celui de l'urée et des dérivés amidés de l'acide carbonique.

Nous n'étudierons ici que les deux derniers groupes.

II. GÉNÉRALITÉS SUR LES ALCALOIDES.

Suivant l'excellente définition de WATTIEZ et STERNON (1935), les alcaloïdes sont des constituants végétaux azotés oxygénés ou non, à propriétés basiques, présentant un ensemble de réactions communes vis à vis de certains réactifs chimiques.

Les alcaloïdes sont caractérisés par un ensemble de propriétés communes. Leur réaction basique est quantitativement très variable : les uns agissent comme des bases fortes, les autres se comportent comme des bases faibles. La nicotine bleuit énergiquement le tournesol tandis que la caféine et la pipérine sont des bases très faibles dont les sels sont fortement dissociés.

La solubilité des sels est, en général, opposée à celle des alcaloïdes dont ils dérivent. Ces sels sont précipités de leurs solutions par l'acide tannique et les tanins ; par les acides phosphotungstique (SCHEIBLER), silicotungstique (BERTRAND), phosphotungstique (SONNENSCHEIN), picrique et picronolique. Les solutions de chlorures d'or et de platine ont la même action. Ces deux derniers réactifs, de même que les acides picrique et picronolique, précipitent des sels d'alcaloïdes de formes cristallines plus ou moins typiques qui peuvent servir à les caractériser.

Les alcaloïdes donnent des sels doubles avec les solutions d'iodure bismuthicopotassique (DRAGENDORFF) ; d'iodure mercurico-potassique (MAYER VALSER) ; d'iode iodurée (BOUCHARDAT), etc...

Ce sont des précipités amorphes rougeâtres, blanc jaunâtre ou brunâtres solubles dans un excès de réactif.

En remplaçant dans ce réactif le KI par une quantité équivalente d'iodure de baryum ou d'iodure de caesium, on augmente fortement la sensibilité de ces réactions.

De plus, l'addition de 30% d'hydrate de chloral au réactif de Mayer, permet l'obtention presque immédiate de précipités microcristallins avec presque tous les alcaloïdes (HERDER).

D'autres réactifs précipitants ont été également signalés. Citons encore le réactif phosphoantimonique de SCHULZE, le réactif platinocyanique de SCHARZENBACH, le chlorure mercurique, le tanin, le bichromate potassique, etc...

Un certain nombre de réactifs permettent d'obtenir avec les alcaloïdes des colorations parfois caractéristiques. Ces principaux réactifs colorants sont :

a) Les acides minéraux HCl, H^2SO^4, HNO^3 concentrés et froids, seuls ou en mélange.

L'action de HCl concentré chaud décompose les alcaloïdes en éléments azotés moins riches en C et en éléments non azotés.

L'action de HNO^3 concentré froid produit rarement des composés nitrés de substitution ou des produits d'oxydation caractérisés.

L'action de H^2SO^4 concentré chaud produit le charbonnement du végétal examiné ou de l'alcaloïde isolé.

b) Le réactif de FROEHDE, sulfomolybdique.

Le réactif d'ERDMANN, sulfonitrique.

Le réactif de MANDELIN, sulfovanadique.

Le réactif de LAFOND sulfosélénieux.

Ces réactifs donnent des colorations variables avec les divers alcaloïdes. Certaines de ces colorations sont caractéristiques.

Quelques propriétés physiques particulières permettent de caractériser les alcaloïdes.

Presque tous sont actifs sur la lumière polarisée. Dans la plupart des cas, ils sont lévogyres.

III. — CLASSIFICATION DES ALCALOIDES.

On classe actuellement les alcaloïdes en un certain nombre de groupes d'après la nature du noyau constitutif.

1° Les alcaloïdes à constitution non hétérocyclique. Exemple : éphédrine.

2° Alcaloïdes dérivés du noyau pyrrol. Ce sont des corps relativement peu fréquents.

3° Alcaloïdes dérivés du noyau indol. Exemple : l'indol lui-même.

4° Alcaloïdes dérivés du noyau pyridine. Exemple : nicotine.

5° Alcaloïdes résultant de la condensation des noyaux pyridine et pyrrol. Exemple : cocaïne.

6° Alcaloïdes résultant de la condensation de deux noyaux pyridine. Exemple : pelletiérine.

7° Alcaloïdes du groupe de la quinoléine. Exemple : quinine.

8° Alcaloïdes du groupe de l'isoquinoleine. Exemple : hydrastine.

9° Alcaloïdes dérivant du phénanthrène. Exemple : codéine.

10° Alcaloïdes à noyaux imidazol. Exemple : pilocarpine.

11° Alcaloïdes à noyaux pyrimidine. Exemple : thymine.

Nos recherches ont porté sur la nicotine (groupe 4), sur la cocaïne (groupe 5), sur la codéine et la colchicine (groupe 9), sur l'ésérine.

Ce choix n'est pas purement arbitraire ; cependant, il a été guidé par des considérations pratiques ; en effet, en raison du but de nos recherches, il nous a paru nécessaire de faire agir les alcaloïdes libres ; or, en général, les alcaloïdes libres ne sont guère solubles dans l'eau, leurs solvants les plus puissants sont des corps organiques très toxiques pour les cellules végétales : benzine, chloroforme, alcool amylique, éther. Il y a cependant une exception, l'huile de paraffine qui peut être mise impunément au contact des cellules végétales.

IV. — ROLE DES ALCALOIDES POUR LA PLANTE (Watiez et Sternon 1935).

1° Protection. — L'hypothèse par laquelle ERRERA attribuait aux alcaloïdes un rôle de protection pour la plante, n'est plus soutenable. En effet, beaucoup d'espèces riches en alcaloïdes sont colonisées par de très nombreux animaux. D'après GORIS, ceux-ci recherchent trente-huit espèces de plantes à alcaloïdes, en dédaignent trente-trois et en évitent neuf. On a relevé, rien que pour la belladone, plus de cinquante parasites animaux. D'autre part, certains animaux absorbent impunément les plantes à alcaloïdes. C'est ainsi que les chèvres recherchent la belladone.

2° Déchets. — L'hypothèse faisant des alcaloïdes des produits de déchets était fondée sur la localisation de ces constituants dans les parties externes du végétal.

On sait, à l'heure actuelle, que les alcaloïdes n'appartiennent pas exclusivement au catabolisme, mais peuvent être réutilisés par la plante. Ce ne sont pas des déchets dans le sens propre du mot. D'abord, la toxicité de ces produits croît avec la complication de leur molécule. La méthylation des groupes OH et NH augmente leur toxicité vis à vis des végétaux.

La xanthine, par exemple, est inactive sur le végétal. La théobromine ou xanthine diméthylée est douée de propriétés légèrement toxiques et est de ce fait, mal tolérée.

La caféïne ou xanthine triméthylée est franchement toxique.

Il ne semblerait pas depuis cette nouvelle constatation, que l'alcaloïde soit une substance de déchet.

3° Réserve azotée. — L'étude de la variation de la caféine chez le caféier avait fait supposer à certains auteurs que les alcaloïdes pouvaient jouer le rôle de réserve azotée pour la plante, mais il ne s'agit pas là d'un cas général. Des essais de culture aseptique en milieu alcaloïdique, comme source d'azote ont malheureusement montré que l'alcaloïde agit, la plupart du temps, comme poison vis à vis du végétal.

On ne peut donc pas s'arrêter à cette hypothèse.

4° Forme de transport. — BOUSSINGAULT et DELICRACIS ont émis l'idée que les alcaloïdes seraient des formes de transport des matières albuminoïdiques. L'alcaloïde jouerait donc le même rôle que l'asparagine chez les papilionacées.

5° Excitation dans certains phénomènes physiologiques. — WOUSCHAL a remarqué que la solanine se forme surtout dans le voisinage d'une blessure ou d'une section des tubercules, c'est-à-dire là où il y a augmentation du phénomène respiratoire et transformation des matériaux cellulaires utilisés au cours de la cicatrisation.

CIAMICIAN et RAVENNA accordent aux alcaloïdes un rôle excitateur ou modérateur assurant l'équilibre fonctionnel. Pour ces auteurs, les alcaloïdes seraient donc de véritables hormones comparables par leur action aux hormones animales. Ces auteurs fondent leur hypothèse sur l'action excitante qu'exercent les alcaloïdes sur les plantes auxquelles on les fait absorber.

Chez le haricot arrosé d'alcaloïdes à 1 0/00 par exemple, l'action excitante se traduit, entre autre, par le verdissement des feuilles (d'où augmentation du taux de chlorophyle), par l'augmentation en poids des feuilles (d'où augmentation du taux d'amidon). Frappé par la parenté de certains noyaux (histamine, thyroxine choline), DELEZENNE confirme l'hypothèse ci-dessus et rapproche hormones végétales et hormones animales.

Enfin POLONOVSKI considère la production alcaloïdique comme un épiphénomène dans l'anabolisme et fait des alcaloïdes des « parahormones ».

Cette théorie des hormones expliquerait :

a) Le mode de répartition et la localisation des bases alcaloïdiques aux endroits de vive activité cellulaire ;

b) Leurs migrations et leur confluence dans les graines et les endroits lésés (annélation) ;

c) Toutes les modifications des échanges cellulaires (POLONOVSKI).

6° Rôle d'Antigène. — Cette fonction a été récemment découverte par KLOPSTOCK (1926).

V. — GENERALITES SUR LES BASES PURIQUES.

Sous ce nom de bases puriques sont comprises des substances comme la caféine, la théobromine, la xanthine, la guanine, etc... qui sont ainsi nommées parce qu'elles sont toutes des dérivés d'une même substance, la purine.

Cette substance qui est aussi la substance mère de l'acide urique, ne se rencontre pas dans la nature, mais sa synthèse a été faite par Fischer.

La relation entre la purine, la xanthine, la théobromine et la caféine, peut être mise en évidence de la façon suivante :

La xanthine est la 2 : 6 dioxypurine.

La théobromine est la 3 : 7 diméthylxanthine.

La caféine est la 1 : 3 : 7 triméthylxanthine.

La théophylline est la 1 : 3 diméthylxanthine.

TROISIÈME PARTIE

ACTION DE QUELQUES ALCALOIDES SUR LA CELLULE VÉGÉTALE

NICOTINE

I. — Généralités. — LEBEAU et COURTOIS (1929).

La nicotine $C^{10}H^{14}N^2$, principal alcaloïde retiré du tabac (*Nicotiana tabacum*, solanacées) renfermant dans sa molécule un noyau pyridique uni à un noyau pyrolique, est un alcaloïde liquide incolore, jaunissant à l'air. Densité 1,0009 (20°), point d'ébullition 240-242°, lévogyre $a_D = -166°$, miscible à l'eau, facilement soluble dans les liqueurs organiques.

C'est une base forte, bitertiaire, donnant des sels bien cristallisés ; dextrogyres. Sa solution éthérée à 1/100 additionnée d'iode dissoute dans ce même liquide, donne un précipité brun huileux qui se transforme en un produit cristallisé de périodure $C^{10}H^{14}$, N^2I^2, IH (cristaux de Roussin). La nicotine a une importance industrielle notable, car elle est la base de la plupart des insecticides liquides où il est possible de la doser par le procédé de SCHLOESING ou celui de BERTAND et JAVILLIER.

On a préconisé l'emploi en médecine des tartrates neutre et acide et plus particulièrement du salicylate.

II. — Effets physiologiques.

Vertiges, nausées, vomissements, palpitations, troubles de la vue, perte de la mémoire.

L'injection à la grenouille de 2/10 de milligramme d'un

sel de nicotine en solution, détermine la position dite nicotinique ; les cuisses se rétractent sur le dos, les pattes postérieures peuvent se croiser spontanément sur le dos.

Nous avons relevé les publications récentes suivantes sur l'action de la nicotine.

Action du K et du Ca sur la réponse du cœur isolé de la grenouille à la nicotine.

Action stimulante sur le cœur de la grenouille isolé des doses faibles de nicotine dans le Ringer normal.

Aucun effet en dépression avec les doses moyennes.

Dépression et irrégularité d'action des doses fortes.

Parfois, à la première perfusion : excitation vagale seulement avec les doses moyennes, mais effet léger et inconstant. Un excès de K, dans le Ringer, augmente nettement la toxicité de la nicotine et son action inhibitrice. Le manque de Ca augmente l'action dépressive. Un excès de Ca diminue l'action nicotinique, supprime l'action excitante des faibles dilutions ainsi que la toxicité des doses fortes. Résistance marquée du cœur de grenouille à la nicotine : en effet, réactions modérées à la première perfusion avec une solution forte et récupération, après effets toxiques prononcés, par perfusion avec du Ringer pur.

Effet de la cocaïne, de la morphine et de la nicotine sur l'excitabilité de la moelle épinière.

Les applications locales de cocaïne ou de nicotine à 2% ou de morphine à 1% sur la face ventrale de la moelle épinière de la petite roussette ne changent pas la chronaxie (la mesure de celle-ci étant faite sur la face ventrale). La première application de chacun de ces alcaloïdes sur la face dorsale de la moelle épinière amène une diminution de la chronaxie de 30 à 75% de sa valeur initiale. Après la quatrième application, au contraire, élévation de chronaxie pouvant atteindre jusqu'à 200% de sa valeur normale.

Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur la tête isolée du chien. — II : Sur l'influence respiratoire et pneumogastrique de la nicotine et des digitaliques.

A faible dose, la nicotine est un excitant central et réflexe

de la respiration ; à plus forte dose, elle paralyse le centre respiratoire. La nicotine possède une action excitante, intense et prolongée, sur le centre inhibiteur cardiaque. L'excitation pneumogastrique centrale de la nicotine n'est pas supprimée par l'action centrale de l'atropine. La strophantine et les autres digitaliques n'excitent pas d'une manière directe le centre vague de la tête isolée. La bradycardie primaire après injection des digitaliques à l'animal normal est réflexe.

III. — Doses toxiques,

D'après DOURIS..... 0,10 à 0,15 de nicotine
Dose léthale ..... 0,20 à 0.50 —

D'après FONS DIACON, la dose léthale pour un adulte est de 10 à 15 cgr.

D'après KOHN ABREST, pour le cobaye et le lapin la dose toxique est de 2 cg. par kilog. d'animal..

IV. — Action sur la cellule d'Elodea Canadensis.

En raison de la solubilité de la nicotine dans l'eau, il n'y a pas de difficulté expérimentale ; la solution à 1% est $\frac{6\ M}{100.}$

Un contact de 20 minutes avec cette solution arrête les mouvements de cyclose ; mais ceux-ci réapparaissent après un temps suffisant de contact avec l'eau, une vingtaine de minutes au moins.

Un contact de deux heures avec la solution de nicotine arrête définitivement les mouvements et provoque la mort de la cellule.

Pour une solution $\frac{3\ M}{100}$, le temps de contact narcotique est de 50 minutes et le temps de contact léthal de quatre heures.

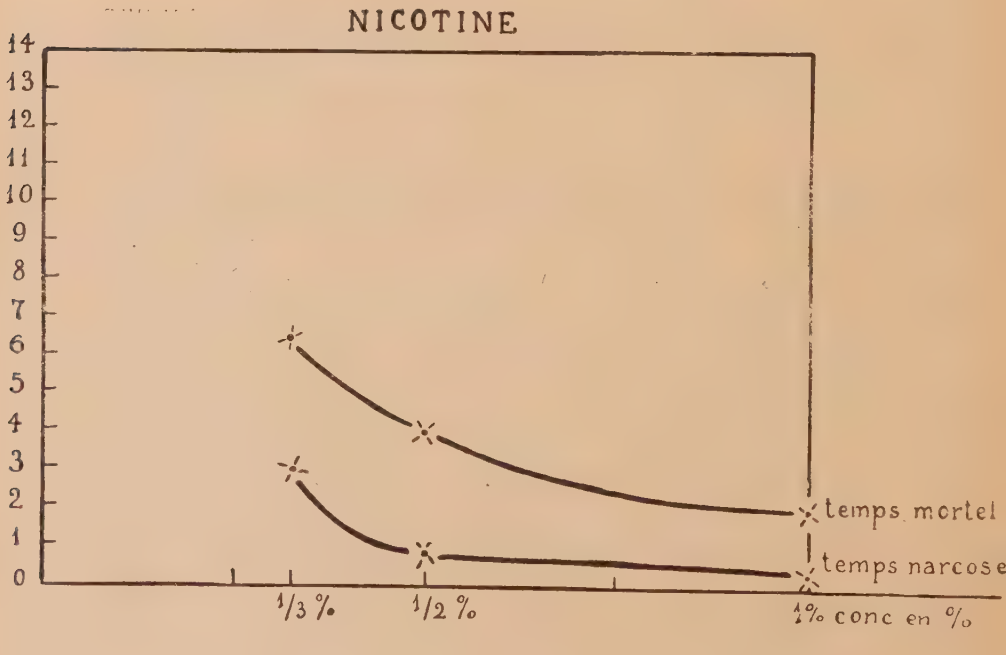
Pour une solution $\frac{2\ M}{100}$, ces temps sont respectivement de 3 heures et 6 h. 30 minutes.

Le tableau suivant exprime les résultats obtenus en fonction

des concentrations moléculaires en base, en considérant uniquement l'influence sur les mouvements cytoplasmiques.

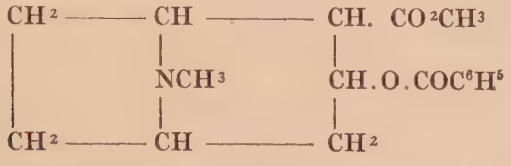
Nicotine	6 M / 100	3 M / 100	3 M / 100
Temps de contact narcotique	20 minutes	50 minutes	3 heures
Temps de contact mortel	2 heures	4 heures	6 h. 30

La courbe ci-jointe a été construite d'après les résultats précédents.



COCAINE

I. Généralités. — LEBEAU ET COURTOIS, (1929).



Méthylbenzoylecgonine (Cocaïne)

La cocaïne s'obtient à partir des feuilles de *Coca*, par plusieurs méthodes comportant une extraction en quelques sortes de l'alcaloïde puis de celle de l'ecgonine facilement transformable par synthèse partielle en cocaïne.

Les feuilles fraiches de la coca du Pérou contiennent environ 2 gr. d'alcaloïdes par kg. ; elles sont utilisées dès leur récolte dans le pays d'origine même, en vue de l'extraction de la cocaïne.

Extraction de la cocaïne. — Les feuilles divisées sont additionnées d'une solution de carbonate de sodium et agitées avec du pétrole assez lourd. L'opération est effectuée à chaud vers 40°-50° ; les alcaloïdes sont déplacés et passent en solution dans l'hydrocarbure.

Le pétrole décanté est agité avec de l'eau chlorhydrique. La solution de chlorhydrate est séparée, puis concentrée pour cristallisation. Le chlorhydrate de cocaïne brut est essoré, dissous dans l'eau, puis traité par le carbonate de sodium ou l'ammoniaque qui précipite la cocaïne qui est recueillie et desséchée. On obtient ainsi la cocaïne brute qui contient 78 à 94% de cocaïne pure souillée d'autres alcaloïdes (benzoylecgonine, etc...) et dont la purification est effectuée ultérieurement dans les usines de produits pharmaceutiques.

En raison de la transformation de l'ecgonine en cocaïne, on effectue aussi l'extraction de l'ensemble des alcaloïdes dérivés de cette base en les précipitant par le sulfocyanate de zinc. La solution provenant d'un extrait de coca est traitée par un

mélange de sulfate de zinc et de sulfocyanate de potassium. Le précipité obtenu lavé puis décomposé par la soude, donne de l'ecgonine brute qui peut servir à la préparation synthétique partielle de la cocaïne ou méthyl-benzoylecgonine.

Purification de la Cocaïne brute. — D'après REUTTER de ROSEMONT, le meilleur procédé de purification consiste à dissoudre la cocaïne brute dans l'eau bouillante, acidulée par de l'acide acétique, et à effectuer une précipitaion fractionnée sur la solution filtrée d'abord par le carbonate d'ammonium, puis par l'ammoniaque. Les résidus oléorésineux, insolubles en milieu acétique dilué et ceux provenant de la précipitation par le carbonate d'ammonium, renferment des alcaloïdes secondaires de la coca qui, après saponification, donnent l'ecgonine susceptible d'être utilisée. Quant à la base déplacée par l'ammoniaque, elle est constituée par de la cocaïne sensiblement pure.

Propriété. — La cocaïne cristallise en prismes rhomboïdaux obliques à 4 ou 6 pans, anhydres, incolores, de saveur amère. Point de fusion : 98°. Elle est peu soluble dans l'eau : 1 partie se dissout dans 1300 parties d'eau à 12°, mais elle est facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther. Elle se dissout également dans le chloroforme, l'éther de pétrole, l'huile de vaseline, l'essence de térébenthine, les corps gras.

Elle est lévogyre et son pouvoir rotatoire est fort différent, selon qu'on effectue sa détermination dans tel ou tel milieu. La cocaïne est une base tertiaire monovalente, fortement alcaline au tournesol, dont les sels sont solubles dans l'eau et l'alcool.

Sous l'action de l'eau bouillante, la cocaïne s'altère en se dédoublant partiellement en alcool méthylique et benzoylecgonine ; la solution qui était primitivement alcaline devient neutre :

$$C^8H^{13}\,(O.COC^6H^5)\,(CO^2CH^3) + OH^2 = CH^3OH + C^2H^{13}N\,(O.COC^6H^5)\,(CO^2H)$$

L'hydrolyse s'accompagne de la perte du pouvoir anesthésique.

La cocaïne présente un certain nombre de réactions caractéristiques parmi lesquelles on peut citer les suivantes :

Si l'on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique formolé à 2% à quelques cristaux de cocaïne, il se produit une coloration rouge qui devient intense par élévation modérée de la température ; puis elle disparait et il se forme un précipité grisâtre.

La cocaïne pure ne donne pas la réaction de Vitale ; ce qui la distingue des alcaloïdes des Solanacées.

La solution aqueuse de cocaïne précipite en rouge brun par l'iodure de potassium ioduré.

Une solution neutre de chlorhydrate de cocaïne, titrant plus de 1/100 de cocaïne, fournit avec le permanganate de potassium un précipité cristallin violet abondant se présentant au microscope en plaques rectangulaires.

II. Effets physiologiques.

La cocaïne est un vasocontricteur et elle diminue la pression sanguine ; elle agit aussi comme mydriatique. Elle se décompose assez rapidement dans l'organisme et s'élimine partiellement par les urines, sous forme d'ecgonine et d'acide benzoïque.

La cocaïne peut amener l'anesthésie générale ; mais elle provoque une période d'excitation violente et exige des doses élevées voisines des doses toxiques. Son action sur l'excitabilité d'un nerf moteur isolé est fonction de la concentration des solutions : au-dessus de 0,4%, l'excitabilité est rapidement abolie ; au-dessous, elle est plus ou moins modifiée.

Voici quelques travaux récents sur la phamacodynamie de la cocaïne.

Nous savons que la cocaïne exerce une action mydriatique sur la pupille due à l'excitation des filets sympathiques qui innervent le muscle radié de l'iris et non au relâchement direct du muscle circulaire de l'iris. La cocaïne excite de plus d'autres muscles innervés par le sympathique ; les solutions de cocaïne à 1/10.000 excitent toujours nettement l'utérus de la chatte (ici le sympathique est en effet inhibiteur).

De même après l'action de la cocaïne, il y a inhibition des contractions de l'intestin grêle isolé, et perte du tonus, sui-

vie d'une élévation nette du tonus pendant laquelle il y a inhibition au point de vue de l'amplitude des contractions. Où se trouve le siège de l'action mydriatique de la cocaïne ?

L'ergotoxine contracte la pupille dilatée par la cocaïne, mais la cocaïne ne dilate pas la pupille contractée par l'ergotoxine. Comme l'ergotoxine contracte la pupille en paralysant les terminaisons sympathiques de l'iris, la mydriase provoquée par la cocaïne n'est donc pas due à la paralysie des fibres circulaires de l'iris, mais à une action sympathique. L'auteur croit que la cocaïne n'excite pas les terminaisons sympathiques de l'iris, mais qu'elle les rend plus sensibles aux excitations.

Quand on instille dans les culs-de-sac de la conjonctive cinq gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 5% chez le chien, dans les premières heures de l'expérience il y a diminution progressive, sous l'influence du toxique, de la chronaxie du centre orbiculaire ; le centre de la patte, au contraire, garde sa chronaxie primitive.

Si l'on poursuit l'expérience, l'on constate que la chronaxie du centre orbiculaire continue à diminuer et que celle de la patte commence elle aussi, à diminuer à son tour. Un peu plus tard on observe une augmentation graduelle des chronaxies des deux centres, qui atteint et dépasse sa valeur primitive.

Aux doses faibles, la cocaïne renforce l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur le coeur de grenouille isolé. D'autre part, il y a déclanchement de contractions isolées, par la cocaïne, sur le cœur arrêté par l'acétylcholine.

Les doses de cocaïne inactives à d'autres égards, administrées par voie sous-cutanée ou intra musculaire suppriment l'action hypertensive de la tyranine, chez le lapin, le chat et le chien, et renforce celle de l'adrénaline. Cette action est due à une dépression de la musculature des vaisseaux et du coeur par la cocaïne ; pas de dépression analogue des muscles lisses du tube digestif et du tube urogénital.

Les autres anesthésiques locaux n'exercent aucune action comparable à ce point de vue à celle de la cocaïne.

La cocaïne diminue l'excitabilité du cœur proportionnellement à sa concentration ; elle diminue également la contractivité, la conductibilité et l'automatisme, mais augmente le tonus. La diminution de l'excitabilité apparaît la première.

Le cœur de grenouille présente une accoutumance, au point de vue de son excitabilité, vis à vis des intoxications ultérieures par la cocaïne, mais l'excitabilité du cœur arrêtée par des doses fortes de cocaïne (1 pour 5000) augmente à la suite de cet arrêt ; vraisemblablement le cœur dispose pendant cet arrêt de plus de temps pour élaborer les substances indispensables à son processus de contractivité et d'irritabilité.

III. Doses toxiques.

La dose toxique est de plus d'un gramme pour les cocaïnomanes (1 gr. 40 d'après DOURIS 1/2 gramme d'après FONS DIACON).

Pour un sujet non habitué, 0 gr. 20 est une dose très dangereuse ; on note chez la personne des crises érotiques, des nausées, des douleurs d'entrailles puis le coma et la mort en quelques heures. La cocaïne n'est pas cependant toxique pour le cobaye qui supporte sans aucun symptôme 0,10 gr. par la bouche.

Une solution au 1/10.000 de chlorhydrate de cocaïne produit en huit minutes chez le vairon une perte d'équilibre ; en 10 minutes une inertie c'est-à-dire une incapacité totale de faire le moindre mouvement, accompagnée parfois d'une décoloration ; après 25 minutes la mort survient. Quand on emploie une solution de chlorhydrate au 1/20.000 les mêmes symptômes se produisent mais plus lentement et la mort survient en 50 minutes.

IV. Action sur la cellule d'Elodea canadensis.

En raison de la très faible solubilité de la cocaïne dans l'eau (1 pour 1.300), nous avons utilisé la solution dans l'huile de vaseline (1 dans 150). Dans ces conditions la narcose survient en 16 heures ; dans la solution diluée au 1/2 (1 dans 300) il faut 47 heures de contact pour obtenir la narcose.

Concentration moléculaire	$\frac{2{,}2\ M}{100}$	$\frac{1{,}1\ M}{100}$.
Temps narcotique	16 heures	47 heures.

CODEINE

I. Généralités (LEBEAU et COURTOIS 1929).

La codéine est après la morphine le plus important des alcaloïdes de l'opium ; elle a été isolée par ROBIQUET en 1832, et GRIMANT a montré que cet alcaloïde était l'éther méthylique de la morphine.

Préparation. — On peut l'obtenir par deux voies différentes :

1° Traitement du sel de GRÉGORY. Cette méthode est inscrite à la pharmacopée de 1884.

2° Méthylation de la morphine.

a) la morphine en solution alcaline est agitée avec du sulfate neutre de méthyl. L'éther méthylique qui prend naissance est constitué par la codéine ; on l'extrait par l'éther, on la purifie en préparant son chlorhydrate que l'on fait cristalliser et d'où on la précipite ensuite au moyen de la soude ou de la potasse.

$$2\left(C^{16}H^{16}NO\begin{cases}CHOH\\\\OH\end{cases}\right) + 2\,OH\,Na + SO^4(CH^3)^2$$

Morphine

$$= 2\left(C^{1}H^{16}NO\begin{cases}CHOH\\\\OCH^3\end{cases}\right) + SO^4Na^2 + 2\,OH^2$$

Codéine

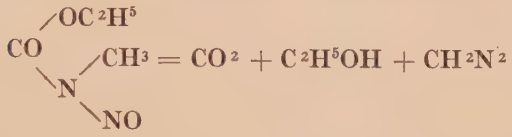
On peut employer au lieu de sulfate de méthyl, pour réaliser l'éthérification de la morphine d'autres éthers méthyliques tels que l'iodure, le nitrate ou le phosphate.

b) On a aussi préconisé de méthyler la morphine au moyen du diazométhane $CH^2\begin{matrix}/N\\\|\\\backslash N\end{matrix}$ selon le procédé général de PERCHMANN.

On fait arriver, peu à peu, une solution alcoolique de morphine dans une solution éthérée de diazométhane en agitant continuellement.

La réaction terminée, on distille et le résidu est extrait

à la benzine, qui dissout seulement la codéine ; au lieu du diazométhane lui-même, on peut utiliser le nitrosométhyluréthane qui, en milieu alcalin, fournit du diazométhane à l'état naissant.



$$CO(OC^2H^5)(CH^3)N(NO) = CO^2 + C^2H^5OH + CH^2N^2$$

Propriétés. — La codéine cristallise au sein de l'eau et de l'éther aqueux, en gros cristaux octaédriques du système orthorhombique contenant une molécule d'eau. Ce produit est la codéine officinale. Elle contient 5,68% d'eau.

La codéine se présente sous forme de cristaux incolores, inodores, de saveur amère, légèrement efflorescents, perdant la totalité de leur eau de cristallisation à 100°. La codéine se dissout dans 118 parties d'eau à 15° et dans 14 parties à l'ébullition ; versée dans l'eau bouillante, elle se liquéfie en gouttelettes huileuses qui passent ensuite en solution ; elle est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, l'alcool amylique, mais elle est insoluble dans l'éther de pétrole.

Cet alcaloïde est lévogyre ; son pouvoir rotatoire spécifique déterminé à 15° sur une solution dans l'alcool à 97° contenant deux grammes pour 100 cm³, est de $a_D = -135°8$.

La codéine est une base tertiaire monovalente nettement alcaline au tournesol et donnant des sels bien cristallisés. La codéine a un coefficient de solubilité sensiblement égal à celui qu'elle possède pour l'eau pure.

Chauffée sous pression à la température de 140 à 150° avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle perd son groupement méthyl, ainsi qu'une molécule d'eau de constitution en donnant du chlorure de méthyl et de la morphine.

$$C^{18}H^{21}NO^3 + 2ClH = CH^3Cl + OH^2 + C^{17}H^{17}NO^2, ClH$$

Soumise à l'action d'une solution concentrée de Cl^3Zn. à la température de 180°, elle se déshydrate en fournissant de l'apocodéine.

$$C^{18}H^{21}NO^3 - OH^2 = C^{18}H^{19}NO^2 \text{ apocodéine}$$

Comme la morphine, la codéine chauffée avec les chlorures ou les bromures de phosphore, donne une chloro ou un bromocodide qui, porté à l'ébullition au sein de l'eau, fournit des codéines isomères (iso, pseudo, allopseudocodéine), dont l'oxydation conduit à la codéinone et à son isomère la pseudocodéinone.

La codéine présente des caractères qui la différencie nettement de la morphine.

Le blocage dans ce composé de la fonction phénol par méthylation fait que sa solution aqueuse ne donne pas de coloration avec le Cl^3 Fe. De même, elle ne présente pas de propriété réductrice vis à vis de l'acide iodique ou du ferricyanure de potassium.

Sa solution dans l'acide sulfurique concentré, est sensiblement incolore à froid. Par contact prolongé à la température ordinaire ou rapidement par chauffage modéré, elle prend une teinte bleue violacée faible.

La codéine, en milieu sulfurique concentré, additionnée d'une trace de Fe Cl^3, donne à chaud, une coloration bleue intense.

Lorsque, à une solution de codéine dans l'acide sulfurique concentré chauffée vers 150°, puis refroidie, on ajoute une trace d'acide azotique dilué, il se forme une coloration rouge sang, caractéristique de l'amorphine qui a pris naissance.

Le réactif de FROEHDE dissout la codéine en se colorant en vert, puis en bleu.

II. — Effets physiologiques.

Hypnotique et analgésique, beaucoup moins actif que la morphine, mais aussi moins toxique.

Un auteur a essayé, récemment, la codéine et la morphine dans certains états nerveux, dans la mélancolie, l'agoraphobie, l'incontinence nocturne. Ces résultats démontrent que les opiacés sont des hypotenseurs remarquablement sûrs, capables de rendre de grands services dans les cas d'arythmie et de pouls alternant. On ne peut les prescrire que lorsque l'intégrité des reins est presque totale. Selon les troubles et selon l'âge, il faut employer la codéine ou la morphine ou un mélange des deux (BONJOUR, 1926).

III. — Doses toxiques.

Les seules indications que nous ayons trouvées sur ce sujet, proviennent du Codex qui indique les doses suivantes à ne pas dépasser : pour une dose 0 gr. 08 ; par 24 heures 0,30.

IV. — Action sur la cellule d'Elodea canadensis.

La solubilité de la codéine dans l'eau est relativement grande (1 dans 118). Dans cette solution, la narcose se produit après une heure de contact ; un contact de trois heures trente minutes détermine la mort.

Dans la solution précédente, diluée au 1/2 (1 dans 236), la narcose survient après 2 heures et la mort après 7 h. 30 minutes de contact.

La solution, diluée au 1/3 (1 dans 354), provoque la narcose en 3 heures de contact et la mort en 20 heures.

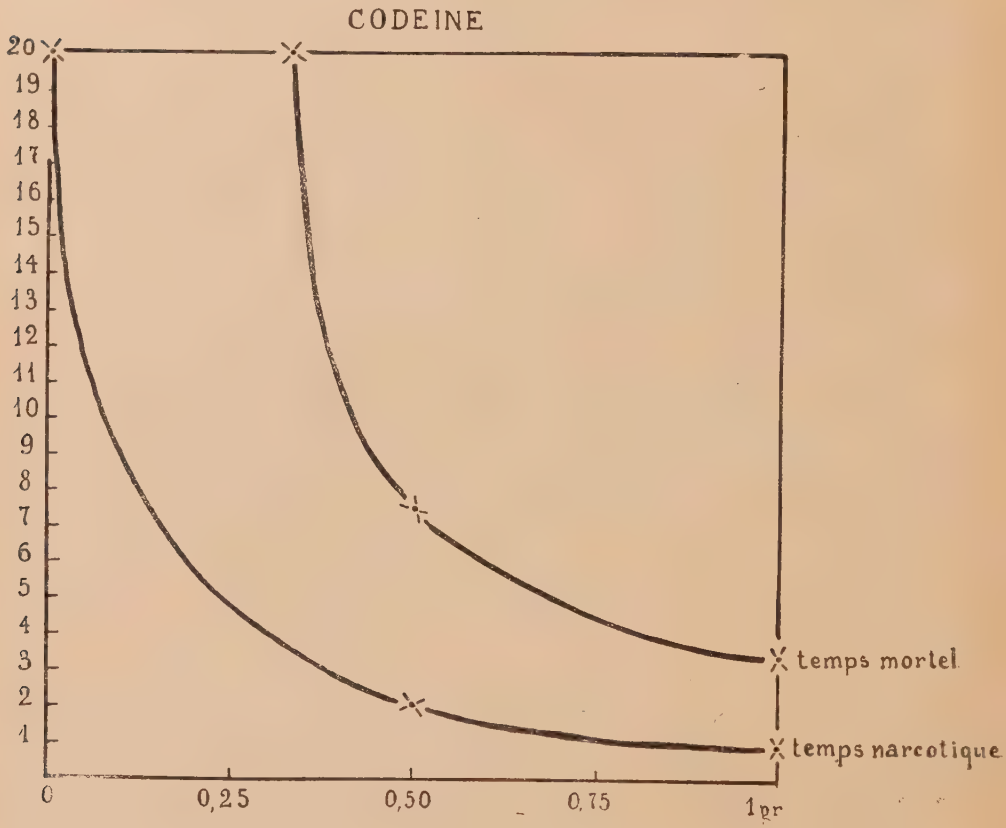
Le tableau suivant exprime les résultats obtenus en fonction des concentrations moléculaires en base, en considérant uniquement l'influence sur les mouvements cytoplasmiques.

Solubilité de la codéine 1 pour 118 $\left(\frac{27\ M}{1.000}\right)$

Codéine	$\frac{27\ M}{1.000}$	$\frac{13,5\ M}{1.000}$	$\frac{9\ M}{1.000}$
Temps de contact narcotique	1 heure	2 heures	3 h. 30
Temps de contact mortel	3 h. 30	7 h. 30	20 heures

Courbe :

La courbe ci-contre a été construite avec les résultats précédents.



COLCHICINE

I. — Généralités. — (LEBEAU et COURTOIS, 1929).

Elle est l'alcaloïde retiré des bulbes et des semences de colchique (*Colchicum autumnale*). Elle a été isolée par PELLETIER et CAVENTOU en 1820 et considérée tout d'abord comme identique à la vératrine. GEIGER et HESSE en 1833, démontrèrent son existence propre ; mais sa nature chimique ne fut entrevue réellement qu'à la suite des recherches de ZEISEL (1885-1888).

Cet auteur a pu caractériser dans ce composé la présence d'un certain nombre de groupements et élucider en partie le problème de la constitution chimique de cet alcaloïde qu'on représente d'une façon classique par la formule possédant les fonctions chimiques suivantes :

$$C^{15}H^{9} = \begin{cases} /\!/\ (O.CH^3)^3 \\ -\ CO.OCH^3 \\ \backslash\ NH.COCH^3 \end{cases}$$

colchicine

On sait, en outre, que la colchicine, soumise à l'action des acides étendus ou des alcalis dilués, s'hydrolyse en donnant naissance à une molécule d'alcool méthylique et à une molécule d'un autre composé : la colchicéine, corps qui avait été signalé, tout d'abord dans la colchique, mais qui en réalité se forme aux dépens de la colchicine pendant l'extraction.

L'équation suivante représente ce dédoublement :

$$\begin{cases} /\!/\ (O.CH^3)^3 \\ C^{15}H^4 - CO.OCH^3 \\ \backslash\ NH.COCH^3 \end{cases} + OH^2 = \begin{cases} /\!/\ (O.CH^3)^3 \\ C^{15}H^4 - COOH \\ \backslash\ NH.COCH^3 \end{cases} + CH^3OH$$

colchicine — *colchicéine*

Inversement, la cochicine traitée par l'iodure de méthyl en présence d'alcool méthylique et de sodium, conduit à la colchicine, qu'on peut donc considérer comme une méthyl-colchicéine.

L'étude des produits de dégradation de la molécule de

la colchicine a été reprise dans ces dernières années par WINDAUS et KRELLVITZ, puis par WINDAUS ; elle a montré que la colchicine contient trois chaînons hexagonaux différents, dont un pyrogallique, porteur de trois groupements CH^3, un groupement $CH — OCH^3$, un groupement acétique $NH\ CO\ CH^3$ et une fonction cétone. Par dégradation, elle se transforme en 9 – méthyl-phénanthrène.

Cette constitution rattache les alcaloïdes du colchique au noyau du phénanthrène comme support ; elle n'est pas en accord absolu avec les données admises jusqu'ici ; elle fait de la colchicine non plus un corps à fonction acide, mais à fonction aldéhyde sous sa forme énolique (forme tautomère oxyhydratée) et cétone, la colchicine restant toujours une méthylcolchicéine.

$$C^{14}H^8\begin{cases}(OCH^3)^3\\CHOH\\CO\\NH.COCH^3\end{cases}$$

colchicéine

$$C^{14}H^8\begin{cases}(OCH^3)^3\\CH.OCH^3\\CO\\NH.COCH^3\end{cases}$$

colchicine

Extraction de la colchicine. — La colchicine est extraite des semences de colchique qui, de toutes les parties de la plante, sont les plus riches et présentent une teneur assez constante en principes actifs, voisine de 0,3 à 0,4 gr p. cent.

Les procédés d'extraction préconisés sont assez nombreux, mais on doit faire remarquer qu'il est nécessaire au cours de cette opération d'éviter le plus possible toute élévation de température en milieu aqueux, alcalin ou acide, afin de ne pas provoquer la transformation de la colchicine en colchicéine par hydrolyse. La méthode de préparation décrite par HOUDÉ est une des meilleures : les semences de colchique sont épuisées par trois fois leur poids d'alcool à 96°. Les liquides filtrés sont distillés pour récupérer l'alcool. L'extrait obtenu est agité avec son volume d'une solution d'acide tartrique à 1/20 qui dissout la colchicine et laisse comme insolubles les matières grasses et résineuses.

La solution de tartrate de colchicine, sel facilement dissociable, est agitée avec du chloroforme qui, sans le secours d'aucun alcali, s'empare de la colchicine et abandonne une combinaison de chloroforme et de colchicine de formule :

$$C^{22}H^{25}NO^6 + 2\ CHCl^3$$

Ce produit est repris par un mélange de $CHCl^3$ et d'éther de pétrole qui laisse la colchicine par évaporation.

Propriétés. La colchicine officinale est le produit qui dérive de la combinaison chloroformique signalée ci-dessus, après élimination du chloroforme.

C'est une substance jaunâtre, gommeuse, non cristallisée et inodore, de saveur amère et persistante.

Chauffée progressivement, elle se ramollit d'abord, puis fond vers 145°. La colchicine est lévogyre. Elle est soluble dans l'eau, moins à chaud qu'à froid, très soluble à la température ordinaire dans l'alcool et dans le chloroforme, peu soluble dans l'éther et la benzine, insoluble dans l'éther de pétrole. Ses solutions sont plus ou moins colorées en jaune et cette teinte s'accentue par addition d'un acide minéral fort. La solution aqueuse présente une légère alcalinité au tournesol.

La combinaison chloroformique $C^{22}H^{25}NO^6 + 2\ CHCl^3$, dont nous avons vu la formation, se présente en aiguilles jaunâtres qui sont triboluminescentes : écrasées à l'obscurité, elles émettent une lumière bleue.

Ces cristaux chloroformiques perdent lentement leur chloroforme par évaporation à l'air, mais l'abandonne rapidement par ébullitoin au sein de l'eau. C'est d'ailleurs là le mode de préparation de la colchicine officinale.

La colchicine est une base très faible et nous avons vu que sa solution dans l'eau chargée d'acide tartrique agitée avec l'éther cède l'alcaloïde à ce dissolvant.

Elle donne un certain nombre de réactions colorées, qui permettent de l'identifier. L'acide sulfurique concentré et froid dissout la colchicine en prenant une coloration jaune foncée. L'addition au mélange d'une goutte d'acide azotique lui communique une coloration bleu indigo assez fugace. La solution aqueuse de colchicine additionnée à froid de chlorure ferrique, se colore très légèrement en vert.

Le mélange chauffé prend rapidement une teinte rouge brunâtre.

II. — Effets Physiologiques

La colchicine possède des propriétés analgésiques ; elle paralyse, en effet, les terminaisons périphériques des nerfs sensitifs.

Elle agit sur le choc (déclenché par l'ovalbumine chez le

cobaye), mais ses effets varient essentiellement avec le moment de son administration. Sans action, si on l'injecte de suite avant le choc, elle protège et atténue celui-ci si elle a été donnée trois jours avant celui-ci. Le pouvoir atténuateur disparaît avant quatorze jours. Action analogue à ce point de vue de la pilocarpine.

III. — Doses Toxiques

D'après DOURIS, 0 gr. 07 à 0 gr. 10.

D'après FONS DIACON 0 gr. 04 à 0 gr. 05.

D'après KOHN-ABRÉST, la colchicine n'est guère toxique pour la grenouille. Les chiens sont plus sensibles ; la dose toxique serait de 0 gr. 005 par kilogramme.

IV. — Action sur la cellule d'elodea canadensis.

La colchicine est assez soluble dans l'eau : 1 dans 20, c'est-à-dire, à 5%.

A cette concentration, la narcose survient après 23 heures de contact ; le temps de contact léthal n'a pu être déterminé, il est certainement considérable.

ESERINE

I. — **Généralités.** – (LEBEAU et COURTOIS, 1929).

Synonyme : physostigmine $C^{15}H^{21}O^2N^3 = 275,19$.

L'ésérine est le principal alcaloïde de la fève de Calabar.

Préparation. — Elle peut se préparer par la méthode de la pharmacopée de 1884.

Digestion au bain marie de la fève de Calabar pulvérisée avec de l'alcool à 90° additionné de 1 0/00 d'acide tartrique. On emploie 3 litres d'alcool pour 1 kilo de poudre. On décante et on répète deux fois la même opération sur le résidu. Les liqueurs alcooliques sont réunies, filtrées et distillées, on évapore le résidu au bain marie, jusqu'à disparition de l'alcool. On refroidit, on dissout l'extrait dans de l'eau distillée. On filtre pour séparer les matières insolubles. On agite la solution avec de l'éther à plusieurs reprises pour enlever les matières colorantes.

La solution ainsi purifiée contient l'ésérine à l'état de tartrate acide; on ajoute peu à peu du CO^3NaH jusqu'à réaction alcaline ; on additionne d'éther et on agite, l'ésérine se sépare ainsi ; par évaporation spontanée de l'éther, l'ésérine est abandonnée. On la purifie par cristallisation dans l'éther ou la benzine.

Ce procédé libère environ 19 grammes d'ésérine par kilo de fève de Calabar.

On peut aussi préparer l'ésérine par le procédé de POLONOWSKI qui consiste à l'extraire immédiatement par l'éther après déplacement des alcaloïdes par la carbonate alcalin.

Propriétés. — L'ésérine cristallisée en lamelles ou tables rhomboidales, se colore en rose ou jaune brun sous l'effet de l'air et de la lumière. Son point de fusion est entre 106-107°. Elle est à peine soluble dans H^2O ; mais elle est très soluble dans l'alcool éthylique, soluble dans les huiles, la benzine, l'éther et le chloroforme. L'ésérine est lévogyre : son pouvoir rotatoire déterminé dans l'alcool est $a_D = -89°$; son pouvoir rotatoire en solution chloroformique à 2% est :

(α) D	— 78°97
(α) J	— 84°108
(α) V	— 94°13

C'est une base nettement alcaline monovalente, se combinant aux acides en formant des sels incolores qui presque tous, à l'exception du salicylate, se colorent en rouge sous l'action de l'air et de la lumière. Les solutions aqueuses ou alcooliques rougissent en quelques heures sous l'action de l'air ; ces solutions ne doivent être préparées qu'au moment du besoin. La solution aqueuse saturée est légèrement alcaline au tournesol. Les sels acides que donnent l'ésérine en se combinant aux acides, sont déliquescents et de conservation difficile.

Par dissolution de quelques milligrammes d'ésérine dans les alcalis, on obtient de la méthylamine et de l'éséroline $C^{13}H^{18}N^{2}O$, soluble en rouge en milieu alcalin qui disparaît au bout de quelque temps.

L'eau de brome ajoutée à une solution d'ésérine entraîne la formation d'un précipité jaune de perbromure d'ésérine.

Les solutions de sels d'ésérine réduisent à chaud le nitrate d'argent.

L'acide sulfurique dissout l'ésérine en se colorant en jaune: l'addition d'eau de chlore ou d'eau de brome à la solution fait virer la coloration au rouge brun.

Par dissolution de quelques milligrammes d'ésérine dans un peu d'ammoniaque officinal, on obtient un liquide jaune rouge qui, évaporé à sec au bain marie, laisse un résidu d'un beau bleu soluble dans l'ammoniaque et l'alcool en donnant des solutions bleues. Ces solutions acidifiées par l'acide acétique deviennent dichroïques rouges par réfraction, violettes par transparence.

Quand on ajoute à une solution aqueuse saturée d'ésérine quelques gouttes de solution de soude normale, on obtient une coloration pourpre qui passe au vert sous l'action de la chaleur ; la solution refroidie additionnée d'acide chlorhydrique devient rouge rubis. Cette solution traitée par une solution d'hyposulfite de soude prend une coloration rouge carmin avec fluorescence bleue violette et finalement une coloration bleue.

II. — Effets physiologiques.

L'ésérine est un alcaloïde qui exerce sur l'œil une action antagoniste de l'atropine. Elle agit, en effet, comme myotique, c'est-à-dire qu'elle provoque la contraction de la pupille. A l'intérieur, l'atropine et l'ésérine présentent également un antagonisme marqué, l'administration des doses élevées d'atropine permet à l'animal de supporter une dose d'ésérine quinze fois mortelle.

Chez l'homme, on observe une action analogue aux doses thérapeutiques, l'ésérine augmente l'amplitude des battements cardiaques et elle est ensuite déprimante.

L'intestin isolé du lapin *in vitro*, répond à l'ésérine de la même façon qu'à la pilocarpine. Mais tandis que l'atropine supprime presque toujours les effets de la pilocarpine, non seulement elle ne diminue pas l'action de l'ésérine, mais elle la renforce toujours. A la dose de 0,5 milligramme par kilogramme, l'atropine paralyse les vagues de la poule anesthésiée à l'uréthane.

Aux mêmes doses, l'ésérine prolonge considérablement les effets de l'excitation du vague, mais ne produit pas elle-même l'inhibition cardiaque. Aux doses de 1 à 50 mg. par kg., la pilocarpine n'a pas d'effet appréciable sur le vague de la poule.

La dose mortelle par voie intramusculaire du salicylate d'ésérine chez le chat est de 1 mg. par kg. ; quand cette dose est administrée par fraction, l'action persiste trois ou quatre heures.

L'élimination est plus rapide que ne le comportait la durée d'action. Antagonisme entre atropine et ésérine chez le chat comme chez le lapin ; à dose convenable l'atropine permet à l'animal de supporter des doses quinze fois environ mortelles. L'homme peut éliminer 1 mg. d'ésérine en 1 h. 30 à deux heures, et chez lui il y a antagonisme également entre atropine et ésérine aux doses thérapeutiques.

Les fortes doses d'atropine, comme chez l'animal, peuvent empêcher la mort par l'ésérine également chez l'homme.

On remarque une augmentation très marquée de la chronaxie du gyrus sigmoïde du chien par l'atropine, une diminution très forte et très rapide par l'ésérine.

III. — Doses toxiques.

Nous n'avons trouvé comme indication que les doses à ne pas dépasser du Codex.

Pour une dose 0 gr. 001 — par 24 heures 0,003.

IV. — Action sur la cellule d'Elodea canadensis.

L'ésérine est très peu soluble dans l'eau, elle l'est davantage dans l'huile de vaseline. Dans la solution au 1/150°, la narcose apparaît après 18 heures de contact, elle se manifeste après 52 heures dans la solution à 1/300°.

Un contact prolongé ne détermine pas la mort des cellules ; celles-ci paraissent succomber sous l'action d'autres facteurs.

CAFÉINE

I. — Généralités. (LEBEAU et COURTOIS, 1929).

Synonyme : théine, guaranine, méthylthéobromine, 1-3-7 Triméthyxanthine.

La caféine est l'homologue supérieur de la théobromine, répondant à la formule de la 1-3-7 triméthylxanthine. Elle a été découverte dans les grains de café par RUNGE, en 1820, et par ROBIQUET. On a signalé ensuite sa présence dans le thé et dans la kola.

Le dosage de la caféine dans les matières premières peut être effectué par de nombreuses méthodes basées sur l'extraction de l'alcaloïde par le chloroforme, l'éther ou l'éther acétique qui serait le dissolvant de choix, suivie d'une purification soit par traitement au permanganate, soit par sublimation.

Propriétés. — La caféine officinale forme des cristaux effilés blancs, flexibles, soyeux, très légers. Elle cristallise avec une molécule d'eau et en retient de ce fait 8,5% de son poids, qu'elle perd d'ailleurs facilement par dessication à l'étuve à 100°.

Anhydre, elle fond à 234° et bout à 384° en se décomposant partiellement. Elle se sublime déjà à une température peu supérieure à 100°, mais à 180° le phénomène devient très manifeste. La forme cristalline de la caféine sublimée permet sa caractérisation micro-chimique ; sa solubilité dans l'eau est beaucoup plus grande que celle de la théobromine.

1 partie de caféine se dissout dans 80 parties d'eau à 15°.
1 — — 2 parties d'eau bouillante.

Elle est soluble dans l'alcool, le chloroforme, le benzène et surtout dans les solutions aqueuses de benzoates et de salicylates alcalins.

Elle est peu soluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le sulfure de carbone.

Les charbons actifs absorbent bien la caféine dans sa solution aqueuse.

La caféine se comporte tantôt comme une base faible, tantôt comme un acide faible.

L'acide sulfurique concentré et l'acide azotique officinal la dissolvent aussi sans coloration.

Une solution faiblement ammoniacale de caféine, additionnée d'azotate d'argent, abandonne par ébullition prolongée, un précipité gris noirâtre.

La solution aqueuse saturée de caféine ne précipite pas par certains réactifs généraux des alcaloïdes tels que le réactif de MEYER, le réactif de BOUCHARDAT. Avec le tanin, elle fournit un précipité blanc soluble dans un excès de réactif ; avec le chlorure mercurique, un chloromercurate insoluble (point de fusion : 246°).

Essai. — La caféine doit posséder les caractères indiqués ci-dessus. Par dessication à l'étuve à 100° ou dans le vide, elle doit perdre environ 9% de son poids, ce qui correspond au départ de l'eau de cristallisation.

Ainsi desséchée, elle doit fondre vers 234°. Sa combustion doit s'effectuer sans laisser de résidu sensible.

Sa solubilité dans l'eau, l'alcool ou le chloroforme est aussi mise à profit pour l'identifier : la caféine doit se dissoudre dans 75 parties d'eau froide, dans 100 parties d'alcool à 95° froid et dans 9 à 10 parties de chloroforme.

Les solutions à 0 gr. 25 et à 0 gr. 40 par cm^3, dans le benzoate et le salicylate de sodium, doivent être incolores.

Dosages. — 1° La caféine peut être précipitée et pesée à l'état de silicotungstate de caféine, selon le procédé de G. BERTRAND.

2° On peut aussi effectuer son dosage par néphélométrie ou par colorimétrie en opérant sur de faibles quantités : dans le premier cas, on ajoute de l'acide phosphotungstique à 20% dans une solution de caféine titrant 0 gr. 005% et on examine le trouble produit comparativement à des liqueurs témoins.

Dans le deuxième, une prise d'essai de l'ordre du milligramme est additionnée de six gouttes d'eau de brome saturée et d'une goutte d'acide chlorhydrique N/1. Après une évaporation lente au bain marie, on obtient un résidu sec, qui doit être entièrement rouge orangé. Celui-ci repris par 10 cc d'eau

donne une liqueur qui, traitée par une goutte d'une solution à 5% d'acétate mercurique dans l'acide acétique à 2%, fournit une coloration rouge stable qui est comparée avec des solutions de titre connu en caféine.

La caféine peut être dosée en présence de phénacétine, d'atophan, d'aspirine, de pyramidon, en mettant à profit les différences de solubilité de ces divers composés dans l'eau et dans certains liquides organiques (chloroforme, éther).

II. — Effets physiologiques.

L'action de la caféine s'exerce sur tout le système nerveux central, bulbaire et médullaire.

Administré par voie intra-veineuse au lapin, elle peut provoquer des effets rappelant ceux de la strychnine ; les ganglions cardiaques eux-mêmes sont influencés. La tension augmente, en même temps que le pouls s'accélère.

Mais, à faibles doses, l'effet de la caféine sur le système nerveux et musculaire lisse est incontestablement bienfaisant. La contraction musculaire est plus souple, le psychisme plus délié. A hautes doses, au contraire, l'action nocive de la caféine apparaît : irrégularité du cœur, insomnies, irritabilité. On peut observer les courbes consécutives à une véritable toxicomanie.

Un fait curieux qu'il importe de signaler, est la différence d'action de la caféine, sur les diverses espèces de grenouilles. Ainsi chez *Rana esculenta*, la caféine semble agir surtout sur le système nerveux central, tandis que, sur *Rana temporaria* l'effet est surtout marqué sur la fibre musculaire.

Ce phénomène semble se rattacher à une différence dans la composition chimique du myoplasme enveloppant le sarcolemme. Aucun des isomères de la caféine n'égalent cette dernière dans l'intensité de ses effets.

Nous avons résumé dans les lignes suivantes quelques travaux récents sur l'action de la caféine.

La caféine a une action inhibitrice sur certains organes présentant une innervation sympathique motrice (vaisseaux et sphère génitale) comme sur d'autres organes présentant une innervation sympathique inhibitrice (utérus et ligament rond de la chatte, gros intestin du lapin). Elle exerce une action motrice sur l'intestin grêle qui présente une innervation sympa-

thique inhibitrice. Sur le sucre du sang, caféine et adrénaline agissent de même et dans le même sens, c'est-à-dire qu'ils sont vaso–constricteurs. Cette action est pareillement supprimée par l'ergotoxine.

L'action de la caféine est donc tantôt identique, tantôt inverse de celle du sympathique. Par contre, l'action inhibitrice de la caféine s'ajoute à celle de l'adrénaline sur l'utérus de chatte et sur la mobilisation du sucre, mais il n'y a pas d'influence de la caféine sur l'action du sympathique et de l'adrénaline sur la pupille ; la caféine ne paralyse donc pas les terminaisons du sympathique en totalité, ni en partie comme l'ergotoxine ; son point d'attaque est plus périphérique dans l'organe terminal.

L'action de la caféine sur le cœur des différents animaux est modifiée quand il y a des troubles de l'équilibre acide, base du sang. Quand on élève le pH du sang au-dessus de la normale (injection intra-veineuse de carbonate de soude), de 0,15 à 0,20, la caféine stimule le cœur, mais quand l'alcalinité dépasse ces limites, la caféine déprime le cœur ; ce phénomène est plus marqué chez les chiens que chez les chats. Une élévation modérée du pH déprime le cœur du lapin, même si l'on injecte de faibles doses de caféine. La caféine déprime aussi le cœur quand le pH sanguin est abaissé. La dépression est plus marquée au niveau des oreillettes qu'au niveau des ventricules, que le pH soit élevé ou abaissé. Les doses moyennes de caféine stimulent le cœur normal ou ne produisent aucune action, les doses fortes le déprimen.

La caféine injectée sous la peau des lapins aux doses quotidiennes de 50 à 90 mg. par kilo d'animal finit par produire une diminution de la sensibilité du rein à la dose diurétique minima active ; ce phénomène d'accoutumance atteint son maximum d'intensité au bout de quatre mois environ. Les reins de ces animaux accoutumés à la caféine sont aussi sensibles à l'action diurétique de l'acétate de Na que les reins des animaux témoins.

La réponse rénale à la théobromine et à la théophylline des lapins accoutumés à la caféine (injections de 50 à 90 mg. de caféine six fois par semaine pendant quatre mois), présente une diminution notable. Pour retrouver l'action diurétique de ces drogues, il faut porter la dose intra-veineuse minima active chez l'animal normal, de 0 mmg. 2 à 0 mg. 4 environ pour la

théophylline et de 1 mg. 5 à 2 mg. 3 environ pour la théobromine, chez le lapin accoutumé à la caféine.

Quelle est l'action de la caféine sur les réflexes d'attitude et labyrinthiques ?

La caféine excite, puis paralyse les réflexes d'attitude et les réflexes labyrinthiques chez les lapins. Elle augmente aussi l'excitabilité réflexe de la moelle.

Quand on soumet les muscles de la grenouille à l'action de la caféine pendant quelques minutes, il se produit un dégagement de chaleur spontané et qui se prolonge après que le muscle est devenu complètement inexcitable. La chaleur dégagée est d'environ trois calories par gramme de muscle dans N et de quinze calories dans O.

L'excitation du muscle de grenouille, par un court tétanos, toutes les demi-minutes, donne des résultats tout à fait analogues. La caféine donne donc naissance d'une façon lente et continue aux processus chimiques anaérobiques et d'oxydation engendrés normalement d'une façon soudaine et discontinue, par l'excitation musculaire. D'après la quantité de chaleur dégagée, la caféine libère 0,9% environ d'acide lactique dans le muscle anaérobie, et produit de plus, dans l'oxygène, l'oxydation d'environ 0,3% d'acide lactique ou de glycogène.

III. — Doses toxiques,

KOHN ABREST indique la caféine comme très peu toxique. DOURIS donne douze grammes comme dose léthale.

IV. — Action sur la cellule d'Elodea canadensis.

La caféine est soluble dans l'eau ; 1 dans 80 à froid, 1 dans 2 à 100°. La solution reste en sursaturation à froid durant un temps appréciable, ce qui nous a permis les expériences suivantes :

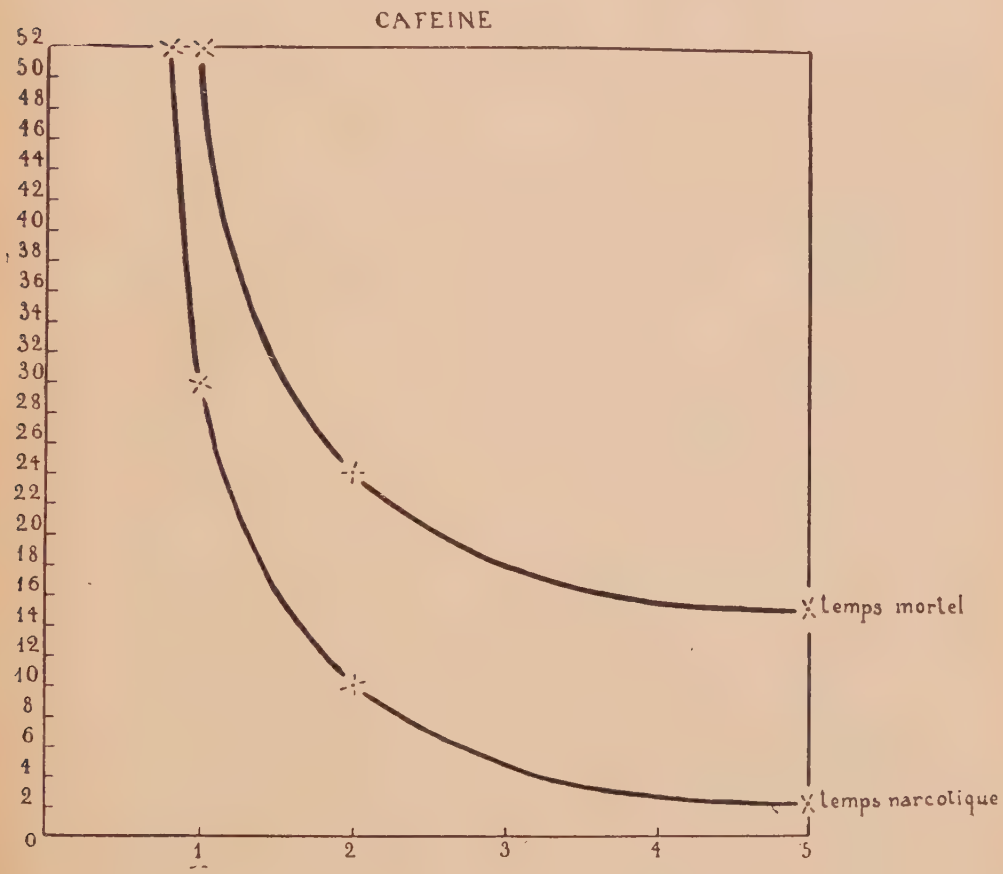
Dans une solution à 5%, la narcose survient en deux heures, la mort en quinze heures.

Dans une solution à 2%, ces temps de contact sont respectivement de 10 et de 24 heures ; dans une solution à 1% de trente heures et de 52 heures ; dans une solution à 0,4% de 52 heures pour le temps de contact narcotique ; après une très long séjour dans le liquide, les cellules peuvent présenter à nouveau des mouvements de cyclose si la caféine est éliminée par un lavage à l'eau suffisamment prolongé. La mort de la cellule qui survient à la longue ne peut être attribuée avec certitude à la solution du toxique. Enfin, une solution à 0,30% paraît n'exercer aucune action sur les cellules.

Résultats. — Le tableau suivant exprime les résultats obtenus en fonction des concentrations moléculaires en base, en considérant uniquement l'influence sur les mouvements cytoplasmiques.

Caféine	25 M / 100	10 M / 100	5 M / 100	2 M / 100	1 M / 100
Temps narcotique	2 h.	10 h.	30 h.	52 h.	
Temps mortel	15 h.	24 h.	52 h.		

Courbe. — La courbe ci-jointe a été construite avec les résultats précédents.



LA THÉOBROMINE

I. — Généralités. (LEBEAU et COURTOIS, 1929).

La théobromine existe dans le thé, le cacao, le café ; on en trouve aussi des traces dans la noix de kola à côté de la caféine. Les graines de cacao en contiennent de 1,5 à 2%.

Extraction. — Les semences de cacao sont privées de matières grasses (beurre de cacao) par expression, puis après pulvérisation sont additionnées de la moitié de leur poids de chaux éteinte. La masse est alors épuisée à l'ébullition dans un appareil à reflux avec six fois son poids d'alcool à 80° qui dissout la théobromine. L'épuisement est terminé par renouvellement d'alcool. Les liquides alcooliques filtrés abandonnent par refroidissement la théobromine à l'état cristallisé. Par évaporation, ils fournissent une nouvelle quantité d'alcaloïdes. La théobromine est purifiée par cristallisations répétées dans l'alcool à 80°. Le rendement en théobromine à partir des semences est compris généralement entre 1 et 1,6%.

Synthèse. — La théobromine a été obtenue synthétiquement par FISCHER par action de l'iodure de méthyl sur la xanthine plombique, ce dernier composé provenant de la transformation de l'urate de sodium dans les conditions suivantes :

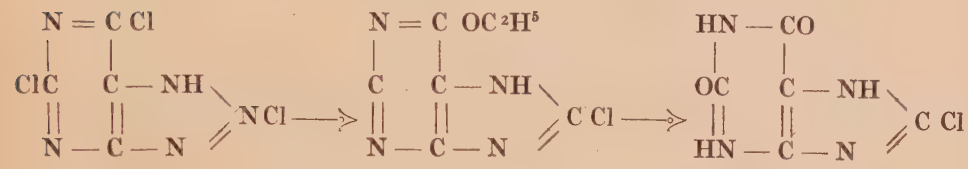
L'urate de sodium est chauffé pendant quatre heures à 155° avec l'oxychlorure de phosphore. Il se forme la 2-6-8 trichloropurine qui après distillation dans le vide de l'excès d'oxychlorure, est séparé par dissolution dans l'éther et cristallisation dans l'eau du résidu éthéré. Ce dérivé trichloré, traité pendant trois heures à 100° avec de l'éthylate de sodium en excès conduit à la 2-6 diéthoxy -8- chloropurine qui se transforme sous l'action de l'acide chlorhydrique, en 2-6- dioxy -8- chloropurine ou -8 chloroxanthine avec élimination de deux groupements éthoxy.

La chloroxanthine soumise à chaud et en tube scellé à l'action de l'acide iodhydrique et de l'iodure de phosphonium IPH^4, conduit à la xanthine.

La xanthine est dissoute dans la lessive de soude et cette solution alcaline traitée par l'acétate de plomb, laisse précipiter ce composé à l'état de xanthine plombique $C^5H^2N^4O^2Pb$.

La xanthine plombique chauffée à reflux pendant douze heures à 100° avec l'iodure de méthyl donne la 3-7 diméthylxanthine qui n'est autre que la théobromine.

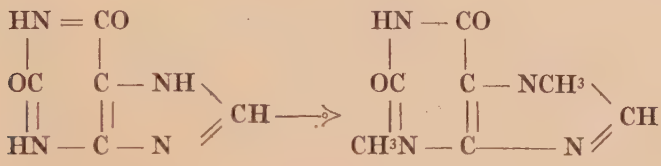
Les diverses transformations réalisées au cours de cette synthèse sont représentées ci-dessous :



2 - 6 - 8 trichloropurine
I

2 - 6 - diéthoxy - 8 - Chloropurine
II

8 - Chloroxanthine
III



xanthine
IV

3-7- diméthyl-xanthine (théobromine)
V

Propriétés. — La théobromine se présente sous la forme d'une poudre incolore, inodore, formée de très fines aiguilles microscopiques de saveur amère. Elle se sublime sans fondre vers 260°.

Solubilité : une partie se dissout dans 1600 parties d'eau à 17°.

Une partie de théobromine se dissout dans 148,5 parties d'eau à 100°.

Une partie de théobromine se dissout dans 4284 parties d'alcool absolu à 17°.

Une partie de théobromine se dissout dans 4055 parties d'alcool à 95° à 20°.

Une partie de théobromine se dissout dans 8477 parties de $CHCl^3$ à 20°.

Une partie de théobromine se dissout dans 105 parties de $CHCl^3$ bouillant.

Une partie de théobromine se dissout dans 2500 parties d'éther à 15°.

Elle est insoluble dans la benzine.

L'examen de ce tableau montre que la théobromine est généralement peu soluble, ce qui la différencie nettement de la caféine et aussi de la théophylline.

La théobromine, comme beaucoup de dérivés de la purine joue le rôle tantôt de base faible, tantôt d'acide faible. Sous l'influence de certains oxydants, tels que : l'eau de chlore, l'eau de brome, l'acide azotique, la théobromine se décompose et laisse, après évaporation au bain marie, un résidu jaunâtre renfermant de l'acide méthylparabanique, de la méthylurée, de la méthylalloxane et surtout de l'acide amalique ou tétraméthylalloxanthine, que les vapeurs ammoniacales colorent en rouge plus ou moins violacé.

Une solution chlorhydrique de théobromine à 1/20, donne avec le réactif d l'iodobismuthate de potassium, un précipité de coloration rouge vif, comparable à celui fourni dans les mêmes conditions, par la caféine. Ce réactif peut conduire cependant à une différenciation entre ces deux alcaloïdes.

Essai. — La théobromine doit être absolument incolore. Chauffée à 100° elle ne doit pas perdre de poids (eau). Enfin elle doit se sublimer entièrement vers 260° sans fondre et sans laisser de résidu sensible.

II. — Effets physiologiques.

D'après HUGOUNENQ et FLORENCE (1928), la théobromine comme la théophylline n'a qu'un effet à peine sensible sur les neurones centraux. On peut observer cependant, après son administration une augmentation de la fréquence du pouls et une élévation de la tension artérielle. Quelquefois, à doses élevées l'arythmie accuse l'influence de ces composés sur les centres cardiaques.

Mais, par contre, l'influence des xanthines diméthyles sur le rein est d'une netteté remarquable. Ce sont certainement les diurétiques les plus efficaces qu'utilise la thérapeutique.

III. — Doses toxiques.

Le Codex donne un gramme comme dose à ne pas dépasser, 4 grammes par 24 heures. La théobromine est donc très peu toxique.

IV. — Action sur la cellule d'Elodea Canadensis.

La théobromine est extrêmement peu soluble dans l'eau (une partie dans 9282). Sa solution est très peu toxique. Elle paraît cependant déterminer la narcose en cinq jours environ.

Pour les raisons indiquées à propos des alcaloïdes, le temps de contact léthal n'a pu être déterminé.

THEOPHYLLINE

I. — **Généralités.** — (LEBEAU et COURTOIS, 1929).

La théophylline est une alcaloïde isomère de la théobromine découvert en 1888 par KOSSEL dans les feuilles de thé qui contiennent, en outre, et surtout de la caféine.

Préparation. — On peut l'obtenir soit par extraction à partir des feuilles de thé, soit par voie de synthèse.

a) *Extraction.* — L'extrait alcoolique des feuilles de thé laisse après séparation de la caféine, un liquide résiduaire qui renferme divers dérivés xanthiques parmi lesquels la théophylline. On le traite par l'azotate d'argent ammoniacal qui précipite ces bases à l'état de combinaison argentique. Le précipité est séparé et décomposé par l'acide sulfurique qui libère un mélange de xanthine qui se dépose et de théophylline qui reste en solution. Les eaux mères sont additionnées de chlorure mercurique et de carbonate de sodium. Le précipité qui prend naissance est isolé, puis traité par l'acide sulfhydrique qui met en liberté la théophylline qu'on purifie par cristallisation.

b) *Synthèse.* — La théophylline peut également être préparée par synthèse au moyen de divers procédés à partir, soit de l'acide 1-3- diméthylurique, soit de la xanthine, soit de la diméthylurée symétrique et de l'acide cyanacétique dans des conditions comparables à celles qui conduisent à la théobromine.

Propriétés. — La théophylline cristallisée en aiguilles fines, inodores, incolores, de saveur faiblement amère, retenant 1 molécule d'eau de cristallisation (point de fusion 264-265°). Elle est peu soluble dans l'eau à froid (une partie dans 227 parties) et dans l'alcool, mais facilement soluble dans ces liquides bouillants, un peu plus soluble dans $CHCl^3$ (une partie dans 186 parties).

La théophylline se dissout sans coloration dans HN^4OH à 1/10 et l'addition d'azotate d'argent à cette solution y provoque la formation d'une masse gélatineuse, soluble dans un excès d'acide azotique.

Comme la théobromine et la caféine, elle donne la réaction

de l'acide amalique. Traitée au bain marie par un oxydant (eau de chlore, eau de brome), elle laisse après dessication, un résidu jaune rouge que l'ammoniaque colore en rouge pourpre.

La solution aqueuse saturée à froid ne se trouble pas par l'eau de brome ou l'eau iodée. Elle fournit avec le tanin un précipité soluble dans un excès de réactif.

Essai (Ph. All.). — La théophylline doit se dissoudre sans coloration dans un mélange à volume égal d'acide sulfurique et d'acide azotique (alcaloïdes étrangers). La perte de poids à 100° doit être voisine de 9,1%.

II. — Effets physiologiques.

La théophylline possède les mêmes propriétés que la théobromine, mais son action est plus rapide. FROELICH et ZAK (1927), ont montré que les diurétiques puriques agissaient en augmentant le rythme des échanges entre les tissus et le sang et qu'après l'action de la théophylline et de l'acétate de soude, divers colorants acides passent dans le système nerveux central de la grenouille et déterminent des convulsions. Le système nerveux central est coloré après la mort.

Ces diurétiques renforcent les effets de la morphine et du magnésium.

La vitesse d'absorption après injection intramusculaire d'un diurétique mercuriel est maximum immédiatement après l'injection. La présence de théophylline influence beaucoup l'absorption des diurétiques mercuriels. Les préparations contenant de la théophylline sont supérieures aux autres au point de vue de la rapidité et de l'intensité de l'absorption (DE GRAFF BATTERMAN et LEHMANN, 1938).

La théophylline augmente l'absorption de la mercurine et du salyrgan suivant la dose administrée. Un équivalent moléculaire détermine une absorption complète en 55 minutes (LEHMANN et DATES, 1938).

Chez le chien chloralosé, la théophylline après une phase de légère inhibition, accélère le rythme, augmente l'amplitude de la respiration. Son action excitante combat l'action dépressive qu'exercent les doses élevées de chloralose. Chez le lapin non endormi, les doses faibles de théophylline ralentissent

passagèrement le rythme et diminuent temporairement l'amplitude respiratoire; les doses fortes peuvent d'une manière inconstante accélérer le rythme ou augmenter l'amplitude de la respiration.

Chez le lapin endormi, au somnifère, ou à la chloralose, ou à l'évipan et à la morphine, la théophylline même aux doses faibles combat à la fois le ralentissement du rythme et la diminution d'amplitude de la respiration. La théophylline peut donc être considérée comme un excitant de la respiration aux effets irréguliers et souvent dissociés chez l'animal à respiration normale, mais aux effets très manifestes et constants sur le rythme et l'amplitude dans les cas de dépression du centre respiratoire bulbaire. La théophylline se comporte donc essentiellement comme un analeptique respiratoire (HAZARD et JEQUIER, 1938).

III. — Doses toxiques.

Le Codex considère la théophylline comme un peu plus toxique que la théobromine et donne les indications suivantes.

Dose maxima : pour une dose 0 gr. 50.
pour 24 heures 1 gr. 50.

IV. — Action sur la cellule d'Elodea canadensis.

La théophylline est assez faiblement soluble dans l'eau à froid (1 dans 227). La solution saturée détermine la narcose en 24 heures et la mort en 59 heures. Diluée au 2/3 (1 dans 340), elle détermine la narcose en 48 heures, mais le temps de contact léthal n'est plus déterminable. Dans la solution diluée au 1/2 (1 dans 454), la narcose apparaît après 52 heures de contact.

Résultats. — Le tableau suivant exprime les résultats obtenus en fonction des concentrations, moléculaires en base, en considérant uniquement l'influence sur les mouvements cytoplasmiques.

Théophylline	22 M / 1.000	15 M / 1.000	11 M / 1.000
Temps de contact narcotique	24 heures	48 heures	52 heures
Temps de contact mortel	52 heures		

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Millimols p. cent	25	12,5	10	6	5	3	2,5	2	1,25	1	0,08	0,05
Caféine.	2 15		10 24		30 52			52 ∞				
Théophylline.							24 59	48 ∞	52 ∞			
Théobromine.												120 ∞
Nicotine				0,3 2		0,85 4		3 6,5				
Codéine.							1 3,5		2 7,5		3,5 20	
Colchicine. ..		23 ∞										
Cocaïne.								16 ∞		47 ∞		
Esérine.....							16 ∞		52 ∞			

Dans le tableau ci-dessus, pour chacun des corps étudiés et pour chacune des concentrations, le premier chiffre exprime le temps de contact narcotique, le deuxième le temps de contact léthal, en heures

Pour permettre une comparaison plus facile et des conclusions générales pour les résultats obtenus, nous avons calculé, pour tous les corps employés, la concentration des solutions en millimols pour 100, et nous avons dressé le tableau comparatif ci-dessus.

On remarque d'abord que pour la caféine et la théophylline, les résultats obtenus pour le temps de contact narcotique sont sensiblement les mêmes pour une concentration de 2 millimols pour cent.

A la concentration de 2,5 millimols, la théophylline paraît aussi active que la caféine à la concentration de 5 millimols.

La solubilité de la théobromine est tellement faible, qu'une comparaison est difficile ; cependant, pour les trois corps puriques, les valeurs obtenues paraissent du même ordre de grandeur.

On pourrait en dire autant de la nicotine et de la codéine, cette dernière paraissant un peu plus toxique aux faibles concentrations.

Ces deux alcaloïdes sont beaucoup plus toxiques que les trois corps puriques. On peut, en effet, caractériser la toxicité par l'inverse du temps nécessaire pour déclencher la narcose ou la mort. La nicotine et la codéine sont plus de dix fois plus toxiques que les corps puriques étudiés.

Chose surprenante, la colchicine se montre très peu toxique ; à la plus forte concentration utilisée, elle est lentement narcotique, mais son action léthale est si lente qu'elle n'a pu être déterminée par la méthode employée ici.

C'est en solution dans l'huile de paraffine que la cocaïne et l'ésérine ont agi, et il ne serait pas juste de comparer les résultats ainsi obtenus à ceux enregistrés pour les alcaloïdes en solution aqueuse, l'action des toxiques étant beaucoup plus lente dans ces conditions. La cocaïne paraît ainsi un peu plus toxique que l'ésérine.

La toxicité relative des corps puriques d'après nos expériences correspond bien à celle qu'on peut déduire des doses maxima du Codex comme le montre la comparaison des valeurs ci-dessous avec le tableau précédent :

Caféine	dose maxima	0,5	par 24 heures	2 gr.
Théophylline	—	0,5	—	1 gr. 5
Théobromine	—	1	—	4 gr.

En ce qui concerne la toxicité des alcaloïdes, par opposition à celle des corps puriques, les résultats trouvés correspondent à une action beaucoup plus énergique, en conformité avec les prévisions. Mais les alcaloïdes entre eux, *dans les conditions de nos expériences*, ne présentent pas les différences auxquelles on serait en droit de s'attendre, en particulier entre la nicotine et la codéine. D'autre part, contrairement aux indications du Codex qui se rapportent à l'homme, pour la cellule d'*Elodea canadensis*, la cocaïne serait plus toxique que l'ésérine :

Codéine dose maxima		0,08	par 24 heures	0,30
Colchicine	—	0,002	—	0,004
Cocaïne	—	0,05	—	0,15
Ésérine	—	0,001	—	0,003

La comparaison des courbes montre l'analogie de forme de celles-ci ; pour toutes, la dilution augmente le temps nécessaire pour la narcose et la mort, suivant une progression géométrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haritrée et Hill. *J. of. Phy.*, 1924, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 32, p. 112.
2. Myers. *J. of. Pharm.*, 1924, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 32, p. 253.
3. Cousy. *Arch. int. Physiol.*, 1924, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 32, p. 112.
4. Gold. *J. of. Pharm.*, 1924, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 32, p. 254.
5. Gibbs. *J. of. Pharm.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 120.
6. Weiss. *J. of. Pharm.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 120.
7. Paderi. Rome 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 251.
8. Salaut. *Amer. J. Physiol.*, 1925, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 251.
9. Junkmann et Stass. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 679.
10. Bonjour. *Presse Médicale*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 604.
11. Miller. *Procced Amer. Soc. of Pharm.*, 1925, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 60.
12. Rizzolo et Chauchard. *C.R. Soc. Biol.* 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 255 et 256.
13. Lindblour. *C.R. Soc. Biol.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 323.
14. Tainter et Chang. *J. of Pharm.*, 1927, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 542.
15. Balado. *C.R. Soc. Biol.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 34, p. 681.
16. Schœn. *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 35, p. 203.
17. Rizzolo. *C.R. Soc. Biol.*, 1927, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 35, p. 416.
18. Arloing et Langeron. *C.R. Soc. Biol.*, 1926, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 35, p. 143.
19. De Graff, Batterman et Lehman. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 46, p. 348.

20. Lehman et Dater. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 46, p. 348.
21. Hazard et Jequier. *Arch. intern. Pharm. et Ther.*, 1938, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 46, p. 348.
22. Frochlich et Zak. *Arch. f. Exp. Path. et Pharm.*, 1927, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 46, p. 681.
23. Fredericq et Melon. *C.R. Soc. Biol.*, juin 1922, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 29, p. 651.
24. Moutier et Guérin. *Presse Médicale*, avril 1922, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 29, p. 552.
25. Lucher. *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, 1923, *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome 31, p. 190.
26. Codex, 1937, p. 314.
27. Lebeau et Courtois. 1929, *Traité de Pharmacie Clinique*, tome II, 2e partie, pp. 784, 816, 839, 966, 995, 1003, 1005.
28. Dr Siegfried Strugger, *Praktikum der Zell und Gewebephysiologie der Pflanze*. 1935, p. 155.
29. Wattier et Sternon. Paris, 1935. *Elément de Chimie Végétale*, p. 670.
30. Reveil. 1865, *De l'action des poisons sur les plantes*. (Thèse Fac. des Sciences de Lyon).
31. Czapek. 1921. *Biochimie der Pflanzen*, 2e éd., vol. III.
32. Hougounenq. Paris 1891, *Traité des Poisons*, p. 13.
33. Overton. 1901, *Studien ueber die Narkose*. Iena.
34. Paul Haas et Hill. 1928, *Chemistry of Plant Products*.
35. Fons Diacon. 1930, *Toxicologie*.
36. Herail, 1927, *Traité de matière médicale pharmacologie*, p. 622.
37. Macaire Princeps. 1828. *Annales de Chimie et Physique*, tome XXXIX. Notes sur l'empoisonnement des végétaux par les substances vénéneuses qu'ils fournissent eux-mêmes.
38. Baillon. *Dictionnaire de Botanique*, tome II, p. 510.
38. James Lloyd. *Flore de l'Ouest de la France*, p. 322.
40. Hugounenq et Florence. 1928. *Principes de Pharmacodynamie, Corps puriques*, p. 238. *Effets physiologiques de la caféine*, p. 242.
41. Douris. 1935, *Toxicologie moderne, Physiologie de l'empoisonnement*, p. 9.
43. Kohn-Abrest. 1934. *Précis de toxicologie*.
a) Toxicité et doses des alcaloïdes, p. 256 et 299.
b) Doses toxiques (pour les chiens), p. 43.
c) Méthodes d'expérimentation physiologique, p. 246.
d) Expérimentation physiologique sur la grenouille, p. 261
e) Expérimentation physiologique sur le cobaye et le vairon, p. 301.

Table des Matières

AVANT-PROPOS. 6

INTRODUCTION. 7

PREMIERE PARTIE

Etudes toxicologiques au niveau cellulaire. . . . 14

DEUXIEME PARTIE

Bases organiques azotées 21

TROISIEME PARTIE

Action de quelques alcaloïdes sur la cellule végétale. 27

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 64

BIBLIOGRAPHIE 67

Vu, Clermont-Ferrand, le 11 juin 1940.
Le Président du Jury :
C. LAPP.

Vu et approuvé, Clermont-Fd, le 11 juin 1940.
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
Le Doyen délégué :
C. LAPP.

Vu et permis d'imprimer :
Clermont-Ferrand, le 12 juin 1940
Le Recteur de l'Académie, Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université :
A. DANJON.